SYNTHESE 4-SUBSTITUIERTER CHINUCLIDINE ZUR BESTIMMUNG POLARER SUBSTITUENTENEINFLÜSSE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
Wolfgang Dieter Treffert
aus Alzenau (Deutschland)

Basel 1969

SYNTHESE 4-SUBSTITUIERTER CHINUCLIDINE ZUR BESTIMMUNG POLARER SUBSTITUENTENEINFLÜSSE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
Wolfgang Dieter Treffert
aus Alzenau (Deutschland)

Basel 1969

Teningen/Baden, 1969
Heinrich Blum – Offsetdruck

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel auf Antrag der

Herren Professoren

Dr. C.A. Grob
Dr. Ch. Tamm

UNIV. LEIDEN BIBL.

Basel, den 11. November 1969

Prof. Dr. H. Nüesch
Dekan

Allen denjenigen gewidmet, die auf Grund ungleicher Bildungschancen in Unwissenheit leben müssen.

Ich danke Herrn Professor Grob, unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit im Institut für Organische Chemie der Universität Basel ausgeführt wurde, für die anregenden Diskussionen und die grosszügig gewährte Freiheit beim Arbeiten.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir das Studium ermöglichten. Meiner Frau vor allem bin ich Dank schuldig, denn sie half mir in Stunden psychischer Niedergeschlagenheit dadurch, dass sie nie ihren Glauben an meine wissenschaftlichen Fähigkeiten verlor.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Theoretischer Teil	
Einleitung und Problemstellung	1
Synthese der Modellverbindungen	20
pK-Messungen	47
Diskussion der Resultate	50
Experimenteller Teil	58
Zusammenfassung	83
Literaturverzeichnis	85
Curriculum vitae	89

THEORETISCHER TEIL

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Der Einfluss der Struktur auf die freie Aktivierungsenergie kann näherungsweise als die Summe polarer, mesomerer und sterischer Effekte behandelt werden. Es ist daher möglich, den Einflüssen einzelner Substituenten auf Reaktionsgeschwindigkeiten und Gleichgewichte numerische Werte in Form empirischer Konstanten zuzuordnen. Diese Konstanten können dazu benutzt werden, zwischen den genannten Effekten zu unterscheiden und sie im einzelnen zu bewerten [1) 2)]. Die erwartete Unabhängigkeit solcher Daten von dem jeweils betrachteten chemischen Prozess lässt sich mit folgenden Ausführungen begründen.

Thermodynamische Eigenschaften sind nur vom Anfangs- und Endzustand abhängig und nicht vom Weg, auf dem die Ueberführung von einem Zustand in den anderen stattfindet. Sie sind im Gegensatz zu den kinetischen Eigenschaften unabhängig von der Zeit. Erfahrungsgemäss finden die meisten chemischen Reaktionen nicht augenblicklich statt und häufig gibt es keine direkte Beziehung zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Lage eines Gleichgewichtes. Eine bestimmte Strukturänderung kann die Geschwindigkeit einer Reaktion und ihre Gleichgewichtslage sogar in entgegengesetzter Richtung beeinflussen. Es scheint deshalb so, als bestünde kein Zusammenhang zwischen strukturellen Einflüssen auf Gleichgewichte und Reaktionsgeschwindigkeiten. Mit der Theorie des Uebergangszustandes wird das

gemeinsame Prinzip jedoch deutlich [3]. Man beschreibt dabei die Geschwindigkeitskonstante einer Reaktion durch das Produkt aus der Konzentration $C^{\neq}$ des aktivierten Komplexes, welcher mit den reagierenden Molekülen im Gleichgewicht steht, und einer universellen Zerfallskonstanten [4] kT/h (k=Boltzmann-Konstante, T=Temperatur, h=Planck-Konstante). Die Gleichgewichtskonstante dieses Prozesses wird durch $K^{\neq}$ symbolisiert. Die aktivierten Komplexe sind in geeigneter Weise orientierte Moleküle, welche die freie Energie des Uebergangszustandes der betreffenden Reaktion besitzen. Die Reaktionsgeschwindigkeit k' bei Einheitskonzentration der reagierenden Moleküle ist somit

$$kT/h \cdot K^{\neq} = kT/h \cdot e^{\frac{-\Delta F^{\neq}}{RT}}$$

Die freie Aktivierungsenergie $\Delta F^{\neq}$ ist nur abhängig vom Grund- und Uebergangszustand. Der Reaktionsweg selbst beeinflusst die Reaktionsgeschwindigkeit nicht. Wären die Struktureinflüsse innerhalb der Reaktionspartner in den beiden Zuständen bekannt, so könnten daher Reaktionsgeschwindigkeiten berechnet und daraus Substituentenkonstanten abgeleitet werden. Ein vollständiges Verstehen des Zusammenhanges zwischen Struktur und Reaktivität jedoch ist erst möglich, wenn die statistischen Beiträge von Molekülbewegungen und Kollisionen zu den empirischen Geschwindigkeitsparametern genau bekannt sind. Mittlerweile versucht man, durch ein besseres Verständnis induktiver Substituenteneinflüsse zu halbquantitativen Aussagen zu gelangen.

Bindungen zwischen Partnern verschiedener Elektronegativität sind wegen der unsymmetrischen Verteilung der Bindungselektronen in der Regel elektrische Dipole. Solche Dipole können sich innerhalb gesättigter kovalen-

ter Moleküle nach zwei verschiedenen Mechanismen auf ihre Umgebung auswirken. Diese unterscheiden sich durch die Art der Uebertragung des Effektes [5]. Der direkte elektrostatische Effekt (Feldeffekt) kommt dadurch zustande, dass ein elektrischer Dipol mit dem Dipolmoment μ im Raum von einem Potentialfeld umgeben ist, das die Wechselwirkung des Dipols mit anderen elektrischen Ladungssystemen bestimmt. Dieses Potentialfeld, das proportional zu μ ist, hängt - weil μ eine vektorielle Grösse ist - von der räumlichen Orientierung des Dipols ab. Seine Wirkung auf einen in der Nähe befindlichen zweiten Dipol ist aber nahezu unabhängig davon, ob dieser zweite Dipol mit dem ersten durch ein System kovalenter Bindungen verbunden ist oder ob er zu einem anderen Molekül gehört. Die Berechnung des direkten elektrostatischen Effektes [6] wird dadurch erschwert, dass die effektive Dielektrizitätskonstante, die in die elektrostatischen Gleichungen eingeht, nicht einfach der makroskopischen Dielektrizitätskonstanten des Mediums gleichgesetzt werden darf. Denn letztere ist im mikroskopischen Bereich eines einzelnen Moleküls inhomogen und in einer nicht genau abschätzbaren Weise von Konstitution und Struktur des Moleküls abhängig. Der direkte elektrostatische Effekt eines Bindungsdipols beschränkt sich nicht auf die Wechselwirkung mit anderen permanenten Dipolen, sondern er ruft zusätzlich in seiner Umgebung durch die Induktion eines gleichgerichteten Momentes eine von der Polarisierbarkeit der Umgebung abhängige Ladungsverschiebung hervor.

Zu einer entsprechenden Wirkung und einer ähnlichen Abhängigkeit des Effektes von der Entfernung kann der zweite Uebertragungsmechanismus der elektrostatischen Wirkung eines Bindungsdipols führen, der unmittelbar an das kova-

lente Bindungssystem gebunden ist (induktiver oder Ketteneffekt). Man kann sich vorstellen, dass sich je nach Polarität Elektronenverschiebungen von Atom zu Atom durch Verzerrung der Molekülorbitale der Bindungselektronen unter allmählicher Abschwächung fortpflanzen. Dadurch wird eine Ladungsverschiebung erreicht, die in den meisten Fällen der Polarisation durch den direkten elektrostatischen Effekt qualitativ entspricht. Zu der Frage, welcher dieser beiden Effekte von grösserer Bedeutung ist, sind von theoretischer Seite ganz verschiedene Antworten gegeben worden [7]. Experimentelle Ergebnisse lassen vermuten, dass der Feldeffekt überwiegt [6) 8)]. Wegen der im wesentlichen gleichartigen Wirkung soll jedoch von einer Unterscheidung der beiden Effekte abgesehen werden.

Nach Staab [7] sind Substituenten, die - an einen Alkylrest gebunden - Elektronen aus diesem zu sich heranziehen "-I-Substituenten". Solche, die unter diesen Bedingungen Elektronen abgeben, üben dagegen einen "+I-Effekt" aus. In welcher Weise sich ein Substituent in diese auf den Substituenten Wasserstoff bezogene Skala einreiht, hängt in erster Linie von seiner Elektronegativität ab.

Zur Ableitung von Masszahlen für die induktiven Substituenteneffekte kann man im Prinzip so vorgehen, dass man für Verbindungen R-Y mit verschieden substituierten Resten R physikalische Daten oder Geschwindigkeits- bzw. Gleichgewichtskonstanten von Reaktionen vergleicht, die von der Elektronendichte in der funktionellen Gruppe Y abhängig sind. Die Hammett-Gleichung [9] verknüpft die Gleichgewichtskonstanten K oder die Geschwindigkeitskonstanten k zahlreicher meta- oder para-substituierter aromatischer Verbindungen X-C_6H_4-Y mit den entsprechenden Kon-

stanten K_o bzw. k_o der zugehörigen unsubstituierten Verbindungen (X=H) durch die folgende Beziehung:

$$\log K - \log K_o = \rho \cdot \sigma$$
$$\text{bzw. } \log k - \log k_o = \rho \cdot \sigma$$

Die Substituentenkonstanten σ hängen in erster Näherung von der Natur des Substituenten X und seiner Stellung am aromatischen Ring ab, nicht aber von der Art des Reaktionszentrums Y und von dem Reaktionstyp. Die Hammett-Gleichung drückt also die Parallelität des Einflusses von Substituenten auf die Gleichgewichts- und Geschwindigkeitskonstanten verschiedener Reaktionen bei zahlreichen aromatischen Verbindungsreihen aus. Die Reaktionskonstanten ρ sind Proportionalitätsfaktoren, die von der Natur der Reaktion bestimmt werden. Als Standardreaktion mit $\rho = 1$ wählte Hammett die Ionisation substituierter Benzoesäuren in Wasser bei 25°. Damit ist in diesem Fall

$$\sigma = \log K - \log K_o$$

Der Struktureinfluss von m- und p-Substituenten ist im wesentlichen durch polare Effekte beschreibbar, da sie weit entfernt vom Reaktionsort fixiert sind und deshalb keine Aenderungen der sterischen Wechselwirkung zwischen Ausgangs- und Uebergangs- bzw. Endzustand auftreten.

Da $\ln K = - \Delta F/RT$, ist $\log K/K_o$ bei der Anwendung der Hammett-Gleichung auf Gleichgewichte der Differenz der freien Reaktionsenergien proportional. Entsprechend ist bei der Anwendung auf kinetische Probleme

$\log k/k_o$ der Differenz der freien Aktivierungsenergien für die unsubstituierten und die substituierten Verbindungen proportional. Der Entropieeinfluss wird aus folgender Ableitung ersichtlich:

Aus $\quad \ln K = \frac{-\Delta F}{RT}$

folgt $\quad K = e^{\frac{-\Delta F}{RT}}$

und weil nach dem 2. Hauptsatz der Thermodynamik

$$\Delta F = \Delta H - T \Delta S$$

ergibt sich

$$K = e^{\frac{-\Delta H}{RT}} \cdot e^{\frac{\Delta S}{R}}$$

Eine analoge Beziehung besteht auch zwischen der freien Energie der Aktivierung, der Aktivierungsenthalpie und der Aktivierungsentropie. Die Geschwindigkeit einer Reaktion ist um so grösser, je kleiner Aktivierungsenergie und je grösser Aktivierungsentropie sind. Gibt es nun sterische Wechselwirkung zwischen den Substituenten und dem Reaktionszentrum, so bleibt das Entropieglied in der betrachteten Reaktionsserie nicht mehr konstant. Somit wird die Differenz der freien Energien temperaturabhängig. Allerdings trifft auch die Annahme konstanter Aktivierungsentropien für die Reaktionen m- und p-substituierter aromatischer Verbindungen nur selten zu. Eventuell können Solvatationseffekte zur Erklärung herangezogen werden. Dass trotzdem die Hammett-Gleichung meistens gültig bleibt, liegt an der Tatsache, dass bei nicht zu grossen strukturellen Aenderungen sehr häufig die Aenderungen der Aktivierungs-

entropie den Aenderungen der Aktivierungsenthalpie angenähert linear proportional sind [10]. Schwankungen der σ -Konstanten können auch darauf zurückgeführt werden, dass in einer Verbindung X-C_6H_4-Y die Wirkung des Substituenten X auf das Reaktionszentrum Y von letzterem nicht völlig unabhängig ist. So müssen vor allem bei Konjugation zwischen X und Y die σ -Werte korrigiert werden. Eine weitere Ursache für die Inkonstanz der σ -Werte ist darin zu sehen, dass bei vielen Substituenten induktive und mesomere Effekte vom Lösungsmittel abhängig sind (wenn beispielsweise Wasserstoffbrükken gebildet werden können). Trotzdem rechnet man normalerweise mit einer Fehlerbreite von nur 15%.

Schwieriger ist demgegenüber die Analyse der quantitativen Beziehungen zwischen Struktur und Reaktivität bei aliphatischen Verbindungen. Wenn das Reaktionszentrum nicht Teil eines konjugierten Systems ist und sich der Grad der sterischen Wechselwirkung zwischen Substituent und Reaktionsort im Laufe der Reaktion nicht wesentlich ändert, sollten die Substituenten Reaktionsgeschwindigkeit und Gleichgewichtslage, wie im Falle der meta- und para-substituierten Benzolderivate, nur durch den Grad ihrer Elektronenanziehung beeinflussen. Es gilt dann die der Hammett-Gleichung analoge Beziehung von Taft [1) 11) 12)]:

$$\log \frac{k}{k_o} = \rho^* \sigma^*$$

k ist die Reaktionsgeschwindigkeits- (oder Gleichgewichts-)-konstante eines speziellen Gliedes der Reaktionsserie; k_o ist die entsprechende Konstante für die

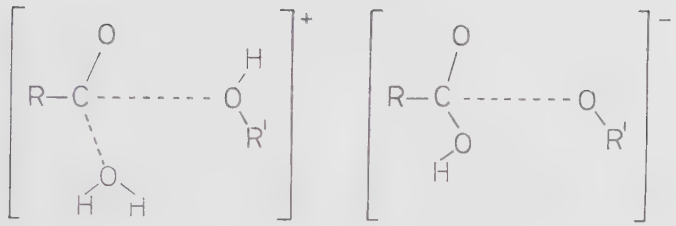
Vergleichssubstanz (im allgemeinen die Methylverbindung); ϱ^* ist die Reaktionskonstante und σ^* die polare Substituentenkonstante, die für die Elektronenanziehung des Substituenten charakteristisch ist. Zum Unterschied von den σ-Konstanten definiert man den Wert von σ^* nicht mit Hilfe der Dissoziationskonstanten von Carbonsäuren. Es gehorchen nämlich nicht alle aliphatischen Säuren der obigen Gleichung, weil wahrscheinlich grössere Substituenten unabhängig von ihrer Polarität die Solvatation des Carboxylations stören. Gute σ^*-Werte für die einzelnen Substituenten erhält man jedoch durch Vergleich der Geschwindigkeiten der sauren und der basischen Hydrolyse eines Essigsäureesters, welcher den betreffenden Substituenten in α-Stellung enthält (bei gleicher Temperatur und im gleichen Lösungsmittel). Taft definiert σ^* wie folgt:

$$\sigma^* = \frac{1}{2{,}48} \left[\log \left(\frac{k}{k_o}\right)_B - \log \left(\frac{k}{k_o}\right)_S\right]$$

Die Indices B und S kennzeichnen die basische bezw. die saure Hydrolyse und die k_o-Werte gelten für den Essigsäureester. Mit dem Faktor 2,48 werden die Taftschen σ^*-Werte auf etwa die gleiche Skala wie die Hammettschen σ-Werte gebracht. Die grundlegenden Voraussetzungen für die Gültigkeit der obigen Definition sind folgende:

1. Polare, mesomere und sterische Effekte beeinflussen additiv die freie Energie der Aktivierung.

2. Bei den zu vergleichenden basischen und sauren Hydrolysen sind die sterischen und mesomeren Effekte die gleichen, da sich die aktivierten Komplexe der beiden Reaktionstypen nur durch die Gegenwart zweier Protonen unterscheiden:



Die Differenz der sterischen Wechselwirkungen des Substituenten R in den beiden Uebergangszuständen kann somit als konstant betrachtet werden. Da immer die gleichen Reaktionen (z.B. Esterhydrolyse) zum Vergleich herangezogen werden, sollten die sterischen Einflüsse nahezu gleich gross sein.

3. Polare Substituenteneffekte sind bei der alkalischen Hydrolyse bedeutend grösser. Dieses Ergebnis lässt sich aus den Reaktionskonstanten der analogen aromatischen Hydrolysen ableiten. Für die alkalische Hydrolyse von Benzoesäureestern ist ρ gross, wohingegen für die saure Hydrolyse ϱ kleine Werte annimmt. Im Gegensatz dazu wird die Geschwindigkeit der sauren Hydrolyse aliphatischer Ester durch die Substituenten stark beeinflusst. Mit der Annahme, dass diese Ester gegenüber polaren Effekten nicht empfindlicher sein sollten als aromatische Ester, wird der Unterschied auf sterische Effekte in der aliphatischen Reihe zurückgeführt. Wenn polare und mesomere Effekte vernachlässigbar sind, so ist $\log(k/k_o)_S$ ein Mass für das dem sterischen Effekt entsprechende Inkrement von $\Sigma F^{\ddagger}$. Da bei der basekatalysierten Hydrolyse

sowohl polare als auch sterische Effekte eine Rolle spielen, ist der Ausdruck $\log(k/k_o)_B$ ein Mass für das einer Kombination beider Effekte entsprechende Inkrement von $\Delta F^{\neq}$. Nach obigen Voraussetzungen ist somit die Differenz $[\log(k/k_o)_B - \log(k/k_o)_S]$ ein Mass für den polaren Effekt allein. Man darf allerdings nicht, wenn bestimmte Glieder eines Verbindungstyps die Taft-Gleichung erfüllen, annehmen, dass dann alle Glieder dieses Typs gute Uebereinstimmung ergeben. Verallgemeinert gilt, dass quantitative Berechnungen von Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten um so weniger zuverlässig sind, je grösser der Platzbedarf des Substituenten und je geringer die Entfernung zwischen Substituent und Reaktionsort sind. Trotzdem lässt sich nicht voraussagen, ob die Taft-Gleichung in einem speziellen Fall erfüllt wird oder nicht.

In der Folge sollen die Substituenten, über deren Wirkungen die grössten Unsicherheiten bestehen, nämlich die Alkylgruppen, näher betrachtet werden. Diese werden oft als +I-Substituenten bezeichnet [5], obgleich dies eigentlich der oben gegebenen Definition nicht entspricht. Man dürfte ihnen in gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffen weder einen +I- noch einen -I-Effekt zuschreiben. In Verbindungen mit polaren Gruppen können ihnen jedoch scheinbare induktive Effekte durch Polarisation aufgezwungen werden.

Gesättigte Kohlenwasserstoffe haben nur sehr kleine Dipolmomente. Ohne Zweifel sind aber Alkylgruppen, welche an sp^2-hybridisierte Kohlenstoffatome und an andere elektronegativere Gruppen gebunden sind, +I-Substituenten (vgl. Dissertation J. Zergenyi [13]). Wie verschiedentlich bewiesen wurde [14], gilt dabei auf Grund der mit dem Volu-

men wachsenden Polarisierbarkeit folgende Reihenfolge des scheinbaren induktiven Effektes:

$$H < CH_3 < CH_2CH_3 < CH(CH_3)_2 < C(CH_3)_3$$

Eine umgekehrte Reihenfolge von der Methyl- zur tert.-Butylgruppe hin wäre mit der Theorie der Hyperkonjugation [14] zu erwarten. Diese setzt eine konjugationsartige Wechselwirkung der C-H-Bindungselektronen der Alkylgruppen mit den π-Elektronen der Doppelbindungssysteme voraus und entspricht somit dem positiven mesomeren Effekt von Substituenten mit einsamen Elektronenpaaren.

Die oben aufgeführte Reihenfolge der induktiven Effekte der Alkylgruppen kann höchstens unterschwellig eine Hyperkonjugation beinhalten. Bei einer Reihe von chemischen Reaktionen wird jedoch angenommen, dass Hyperkonjugation als elektronenliefernder Mechanismus zumindest im Uebergangszustand eine grössere Rolle spielt [13) 14)]. Genauere Aussagen sind solange nicht möglich, als Substituenteneinflüsse nicht befriedigend in mesomere, sterische und induktive Anteile aufgegliedert werden können.

Die Taftschen σ^*-Werte lassen gleichfalls einen positiven induktiven Effekt für Alkylsubstituenten an gesättigten C-Atomen vermuten. Das Wasserstoffatom zieht demnach Elektronen stärker an als Alkylgruppen [15]. Ueber den Umfang der induktiven Wirkung und über die Stellung des Wasserstoffatoms innerhalb einer untersuchten Substituentenreihe bestehen aber die verschiedensten Ansichten *).

*) Die wichtigsten Arbeiten zu diesem Problem sind kürzlich von Schleyer und Woodworth referiert worden [16].

Owens, Gleicher und Smith [17] untersuchten die Geschwindigkeit, mit der ein Brückenkopfwasserstoffatom in 1-substituierten Adamantanen (1) durch das Trichloromethylradikal abgespalten wird. Die Methylgruppe erleichtert im Vergleich zu R=H geringfügig die Reaktion. Dieses Resultat ist zu erwarten, wenn man dem Methylsubstituenten einen elektronenabgebenden Effekt zuschreibt. Die Unterschiede in den Reaktionsgeschwindigkeiten sind allerdings zu klein, um als verlässliches Kriterium gelten zu können.

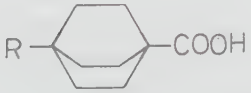
1

Auf Grund einer empirischen Analyse der Taftschen Substituentenkonstanten kommt Ritchie [2) 18] zu dem Ergebnis, dass sich Alkylgruppen und Wasserstoff in ihrer Polarität nicht wesentlich unterscheiden. Nach Ritchie ist die folgende Gleichung eine notwendige Bedingung für die Existenz einer allgemeinen linearen Energiebeziehung (ρ-σ):

$$\sigma_{(X)} = (1/\tau_{CH_2}) \cdot \sigma_{(XCH_2)} + \text{Konstante}$$

Dabei ist CH_2 eine vom Substituenten X unabhängige Konstante, welche die Abschwächung des induktiven Effektes durch eine Methylengruppe korrigiert. Obwohl die meisten aliphatischen Substituentenkonstanten von Taft diese Gleichung erfüllen, findet man, dass Wasserstoff und Alkylgruppen nicht auf der gleichen Geraden liegen wie die anderen Substituenten. Wenn man nun annimmt, dass die σ-Werte von einer der beiden Gruppen keine reinen Masszahlen des induktiven Effektes sein können, so muss man die Substituentenkonstanten so verändern, dass die obige Gleichung erfüllt ist. Dabei resultiert für alle Alkylsubstituenten, weil u.a. die Methylgruppe als Standardgruppe mit $\sigma^* = 0$ von Taft definiert wurde, der gleiche Wert, d.h. Alkylgruppen üben keinen merklichen polaren Effekt aus. Diese Ansicht erlaubt für viele Reaktionen eine bessere Korrelation mit den aliphatischen Substituentenkonstanten [19].

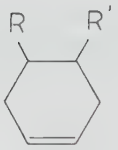
Eine Bestätigung liefert beispielsweise die Arbeit von Holtz und Stock [20], in der die Dissoziationskonstanten 4-substituierter Bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäuren (2) analysiert werden. Die dabei auftretenden Polaritätsunterschiede zwischen Alkylgruppen und Wasserstoff sind vernachlässigbar klein (s. Tabelle).



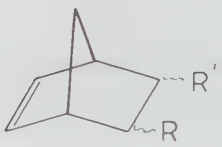
2

R	$K_A \cdot 10^7$
H	1,34 ± 0,09
CH_3	1,30 ± 0,04
CH_3CH_2	1,28 ± 0,01

Andererseits gibt es Hinweise, dass Methylgruppen sich so verhalten, als ob sie im Vergleich zu Wasserstoff Elektronen anziehen könnten. Kwart und Miller [21] beobachteten bei der Addition von 2,4-Dinitrobenzolsulfenylchlorid an Cyclohexene (3) und Norbornene (4) eine Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Alkylsubstituenten in 4- und 5-Stellung. Die Interpretation durch die Autoren stützt sich auf Coulson, der dem C-H-Dipol ein Dipolmoment $\mu(C^{-}\text{-}H^{+})$ von 1,53 D zuschreibt [23]. Das resultierende Dipolmoment der Methylgruppe (mit schwach positiv geladener Peripherie) soll nun bei Uebertragung durch den Raum einen -I- und bei Fortpflanzung durch die Atomkette (R am sp^3-C-Atom) einen schon nach zwei Bindungen nicht mehr spürbaren +I-Effekt verursachen. In den untersuchten Beispielen könnte sich somit der Feldeffekt transannular auswirken und die Elektronendichte an der Doppelbindung verringern.



3

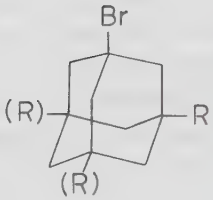


4

Mit einer anderen Methode kommen Laurie und Muenter [22] zum gleichen Ergebnis. Anhand von Dipolmomentmessungen an Propan und deuteriertem Propan (s. Tabelle) konnten sie nachweisen, dass die Methylgruppen das negative Ende des Dipols bilden und demzufolge schwach elektronenanziehend wirken müssen. Diese Argumentation lässt sich durch die Annahme begründen, dass für den Isotopeneffekt die Vektorrichtung konstant bleibt.

$CH_3 - CH_2 - CH_3$	0,085 ± 0,001	(D)
$CH_3 - CD_2 - CH_3$	0,095	"
$CD_3 - CH_2 - CD_3$	0,076	"

Bisher sind 4-substituierte Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren (2) bevorzugte Systeme gewesen, um Substituenteneinflüsse in gesättigten Verbindungen zu untersuchen [20) 24)]. Diese Modelle haben aber den Nachteil, dass Reaktionsort und Substituent relativ weit auseinander liegen und polare Substituenteneffekte auf die Acidität abgeschwächt werden. Verkürzt man die Distanz, so werden die Substituenteneinflüsse stärker spürbar. Dies kann zum Beispiel durch die Erzeugung eines Carbeniumions am Brückenkopf von Adamantylderivaten geschehen. So stellten Fort und Schleyer [25)] eine Verlangsamung der Solvolysengeschwindigkeit von 1-Adamantylbromid (5) durch Brückenkopfmethylsubstituenten fest, wohingegen Aethylgruppen wenig Einfluss zeigten und Isopropylgruppen die Geschwindigkeit leicht erhöhten.



5

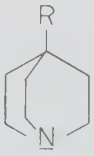
6

Um den möglicherweise vorliegenden negativen induktiven Effekt der Methylgruppe näher zu untersuchen, bestimmten v. Schleyer und Woodworth [16] die Solvolysengeschwindigkeit von 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-brosylaten (6) und erweiterten die Versuchsserie der Bromadamantane (5) durch Einführen weiterer polarer Gruppen in 3-Stellung. Eine 4-Methylgruppe in 6 verursacht eine starke Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber der unsubstituierten Verbindung. Obwohl in der Reihenfolge Methyl < Aethyl < Isopropyl < tert.-Butyl die Geschwindigkeit der Solvolyse zunimmt, reagieren alle Verbindungen langsamer als die unsubstituierte Verbindung (R = H). Im System 5 dagegen nimmt Wasserstoff eine Mittelstellung unter den Alkylgruppen ein (zwischen Aethyl und Isopropyl). Aber auch hier zeigen Alkylgruppen in der obigen Reihenfolge einen zunehmenden positiven induktiven Effekt. Für beide Systeme existieren

gute Korrelationen mit den Taftschen σ^*-Werten. Da aber Wasserstoff nicht die gleiche Position einnimmt, liegt die Folgerung der Autoren nahe, dass der Unterschied zwischen Wasserstoff und den Alkylsubstituenten nicht allein auf induktive Effekte zurückgeführt werden könne. Vielmehr seien sterische Gründe für die Abweichung verantwortlich. Wenn nämlich Wasserstoff durch eine Methylgruppe oder einen anderen gleichwertigen Substituenten ersetzt wird, so ist dies mit einer nachweisbaren Veränderung der Geometrie des bicyclischen Moleküls verbunden, welche von Fall zu Fall verschieden ist. Die Systeme 5 und 6 sollten infolge induktiver Wechselwirkungen gleiche Reaktivitätsunterschiede aufweisen, aber auf sterische Effekte verschieden ansprechen. Da der grösste sterische Effekt beobachtet werden sollte, wenn Wasserstoff durch ein Kohlenstoffatom substituiert wird, muss auch die Stellung von Wasserstoff in einer induktiven Substituentenreihe je nach System variieren. Aus diesem Grund warnen die genannten Autoren davor, der Methylgruppe einen -I-Effekt zuzuschreiben, solange sich nicht der Gesamteffekt eines Substituenten quantitativ in einen polaren und einen sterischen Anteil auftrennen lässt.

In der vorliegenden Arbeit wird das Chinuclidinsystem (7) zur Bestimmung von Substituenteneinflüssen und zur Ueberprüfung der oben angeführten Theorie von Schleyer und Woodworth herangezogen. Durch Messen der Basizität einer grösseren Zahl von 4-substituierten Chinuclidinen sollten genauere polare Substituentenkonstanten bestimmt werden können als es mit 4-substituierten Bicyclooctancarbonsäuren der Fall ist. Einmal ist die Distanz zwischen Substituent und Reaktionsort geringer, doch ist sie gross genug, um sterische Einflüsse auf kinetische und potentielle Energie auszuschalten und ausserdem eine konstante

Differenz in der Solvatation des konjugaten Säure-Basen-Paares zu gewährleisten. Zudem sind im starren Chinuclidingerüst die von den Substituenten herrührenden Dipolmomente genau auf das Reaktionszentrum gerichtet. Die von ihnen ausgehenden induktiven Effekte pflanzen sich hauptsächlich im Innern des Moleküls fort, also durch einen Raum mit gleichbleibender Dielektrizitätskonstante. Schliesslich lässt sich die einfache und bewährte Methode der pK-Messung zur Bestimmung von Substituentenkonstanten anwenden. Als nachteilig muss demgegenüber die schwierige Herstellung von Chinuclidinderivaten angeführt werden. Der grösste Arbeitsaufwand erforderte daher die Suche nach einer allgemeinen und einfachen Synthese von 4-substituierten Chinuclidinen.



7

Nur eine grosse Anzahl von Daten ermöglicht eine verbindliche Aussage über Substituenteneinflüsse. Daher wurde von Anfang an die Synthese möglichst vieler 4-substituierter Chinuclidine angestrebt. Dafür erschien das 4-Carbäthoxychinuclidin ein geeignetes Zwischenprodukt. Da aber für letzteres noch keine gute Herstellungsmethode

existierte, bestand das erste Ziel in der Entwicklung einer neuen, über möglichst wenige Stufen verlaufenden Synthese. Wegen der in der Einleitung geschilderten Kontroverse um den induktiven Effekt der Methylgruppe in bezug auf Wasserstoff war besonders die Herstellung einer lückenlosen Reihe von 4-Alkylchinuclidinen erwünscht. Ferner sollte eine Reihe bereits bekannter 4-substituierter Chinuclidinderivate hergestellt und in die Untersuchung einbezogen werden. Auf Grund der Basizitätskonstanten dieser Verbindungen müsste sich dann eine neue Reihe von polaren Substituentenkonstanten ergeben.

SYNTHESE DER MODELLVERBINDUNGEN

Die bisher bekannten 4-substituierten Chinuclidine sind nahezu ausschliesslich von Grob und Mitarbeitern synthetisiert worden. Ueber die Methoden und über die Arbeiten anderer Autoren bis zum Jahre 1958 berichten Renk [26], Grenacher [27] und Brenneisen [28] in ihren Dissertationen. Ferner stellten Fischer und Grob [29] ausgehend von 4-Cyanochinuclidin [26] neue Derivate her. Später führte Kostka [30] Variationen der Synthese von Brenneisen durch. Als neue Methode ist seither die Herstellung von 4-Chlorochinuclidin durch Chlorierung von Chinuclidin unter UV-Bestrahlung [31] bekannt geworden. In Tabelle 1 sind alle bekannten 4-substituierten Chinuclidine zusammengefasst und nach den Autoren gegliedert.

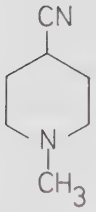
Anschliessend wird ein neues Verfahren zur Herstellung von Chinuclidin-4-carbonsäureester und dessen Ueberführung in weitere Modellverbindungen beschrieben.

Tabelle 1 Bis 1969 beschriebene 4-substituierte Chinuclidine

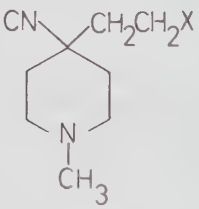
Grob u. Renk [26)32)]	Grenacher [27)] Grob, Hoegerle u. Ohta [33)]	Grob u. Brenneisen [28)]	Grob u. Kostka [30)]	Fischer u. Grob [29)]	Perrine [34)]
CN	CH_2OTs	OH	OTs	$COCH_3$	C_6H_5
COOH	CH_2J	Br	Cl [s.a. Lit.[31)]]	$C(CH_3)NOH$	
$COOCH_3$	CH_2Cl		J	$C(CH_3)NOTs$	
COOEt	$C(CH_3)_2OH$			$NHCOCH_3$	
CH_2OH	$C(CH_3)_2Br$			$CONH_2$	
CHO	$C(C_6H_5)_2OH$			$NHCOOCH_3$	
CH_3 [s.a. Lit.[35)]]				NH_2 [s.a. Lit.[36)]]	

4-CARBAETHOXYCHINUCLIDIN

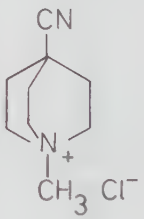
Chinuclidin-4-carbonsäure (12) und einige ihrer Derivate wurden erstmals von Grob und Renk aus dem 4-Cyanochinuclidin (11) hergestellt [32]. Zur Synthese von 11 wurde zunächst 1-Methyl-4-cyanopiperidin (8) mit Dichloräthan in Gegenwart von Phenylnatrium zu 1-Methyl-4-cyano-4-(2'-chloräthyl)-piperidin (9a) alkyliert. Ringschluss ergab 1-Methyl-4-cyanochinuclidiniumchlorid (10), welches durch Pyrolyse leicht in 4-Cyanochinuclidin (11) übergeführt werden konnte. Durch Verseifung von 11 wurde Chinuclidin-4-carbonsäure (12) erhalten.



8

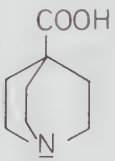


9 a X=Cl
b X=OH



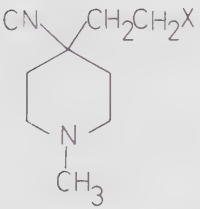
10

11

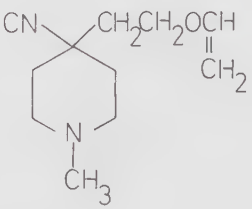


12

Grob und Grenacher [27] versuchten später die geringe Ausbeute bei der Alkylierung des Nitriles 8 (17 %) zu verbessern. Dabei wurde letzteres mit Phenylnatrium und β-Chloräthylvinyläther in 1-Methyl-4-cyano-4-(2'-vinyloxy)-äthylpiperidin (13) übergeführt (35 %) und dieses mit verdünnter Säure zu 9b hydrolysiert. In etwas besserer Ausbeute konnte 9b durch Kondensation von 8 mit Aethylenoxyd erhalten werden (44 %). Ueber das Chlorid 9a wurde 4-Cyano-chinuclidin (11) und daraus Chinuclidin-4-carbonsäure (12) gewonnen. Diese Modifikationen ergaben aber keine höheren Totalausbeuten.



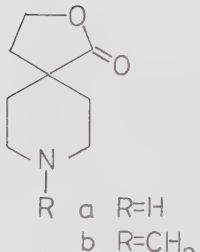
9 a X=Cl
b X=OH



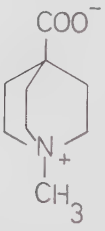
13

In der vorliegenden Arbeit wird nun eine neue Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin beschrieben. Hierbei ist das Lacton der 4-(2'-Hydroxyäthyl)-piperidin-4-carbonsäure (14) das entscheidende Zwischenprodukt. Das

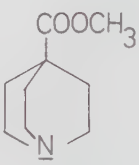
1-Methylderivat dieses Spirolactons (14b) wurde erstmals von Grob und Renk [26] erhalten, als sie versuchten, das 1-Methyl-chinuclidin-4-carbonsäure-betain (15) thermisch in den Chinuclidin-4-carbonsäuremethylester (16) umzulagern. Später isolierten Grob und Grenacher [27] das Lacton 14b als Nebenprodukt der Umsetzung eines Gemisches des Chlorids 9a und des Alkohols 9b. Das Lacton 14b bildete sich offensichtlich durch Cyclisierung des Cyanoalkohols 9b zur Spiroverbindung 17 und deren anschliessender Hydrolyse.



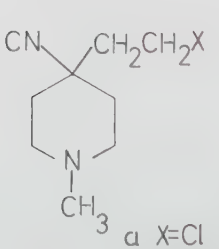
14



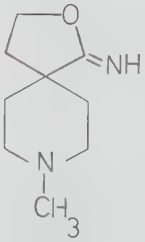
15



16

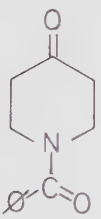


9

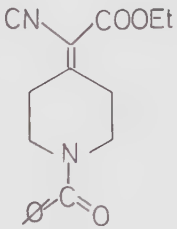


17

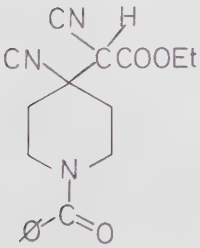
In der Folge wurde das Lacton 14a von Grob und Grenacher auch auf folgende Weise erhalten. Durch Kondensation von 1-Benzoyl-4-piperidon (18) mit Cyanessigsäureäthylester nach der Methode von Cope erhielten sie 1-Benzoyl-4-piperidyliden-cyanoacetat (19). Addition von Cyanwasserstoff an 19 ergab 1-Benzoyl-4-cyano-4-piperidyl-cyanoacetat (20), dessen Hydrolyse und nachfolgende Decarboxylierung die Aminodicarbonsäure 21 lieferte. Bei der Behandlung mit Aethanol und Chlorwasserstoff entstand daraus das Halbesterhydrochlorid 22. Bouveault-Blanc-Reduktion von 22 ergab das Lacton 14a in 16-prozentiger Ausbeute (über die Zwischenstufe 24).



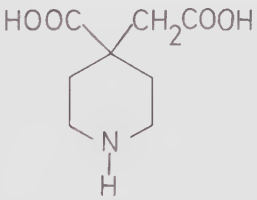
18



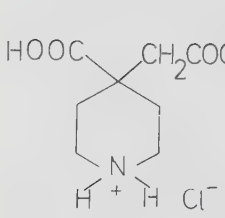
19



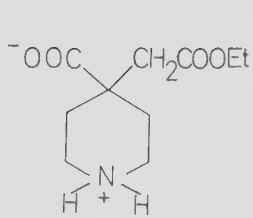
20



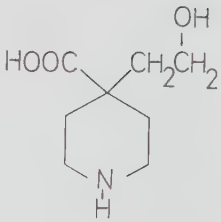
21



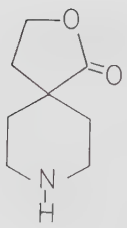
22



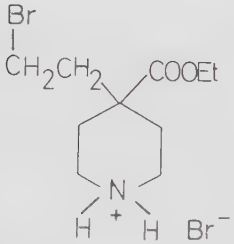
23



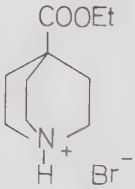
24



14 a



25

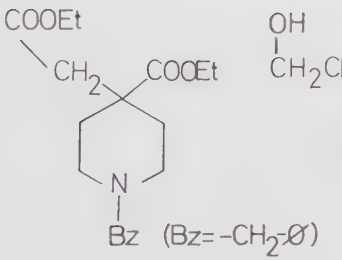


26

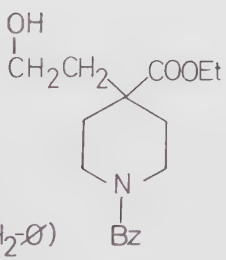
Versuche zur Reduktion des Zwitterions 23, welches aus dem Hydrochlorid 22 mit Silberoxyd hergestellt worden war, scheiterten allerdings sowohl mit Natriumborhydrid/Aluminiumtrichlorid in Diäthylenglykol-dimethyläther (Diglyme) wie auch mit Lithiumaluminiumhydrid in Aether oder Tetrahydrofuran.

Die in Aussicht genommene Chinuclidinring-Synthese über das Lacton 14a war wie folgt geplant. Durch Oeffnung des Lactonringes in 14a mit Bromwasserstoff in Aethanol [37] sollte das Bromid 25 entstehen, dessen Ringschluss nach der üblichen Methode [32] zu 4-Carbäthoxy-chinuclidinium-hydrobromid (26) geführt hätte. Zur Herstellung grösserer Mengen von 26 war es aber notwendig, die Ausbeute an 14 entscheidend zu verbessern.

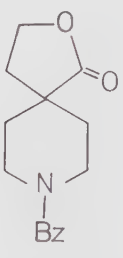
In der vorliegenden Arbeit war zunächst vorgesehen, die primäre Estergruppe in dem von Jucker und Süess [38] beschriebenen (1-Benzyl-4-carbäthoxy-piperidyl-4)-essigsäureäthylester (27) selektiv zum Hydroxyester 28 zu reduzieren und diesen zum Spirolacton 29 zu cyclisieren.



27

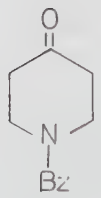


28

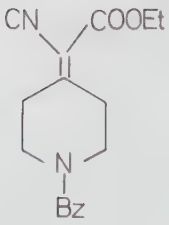


29

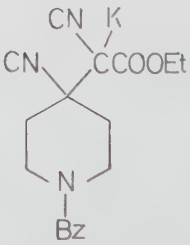
Zu diesem Zweck wurde nach der Methode von Cope [39] aus Cyanessigsäureäthylester und 1-Benzyl-4-piperidon (30) das von Stork und McElvain [40] beschriebene Aethyl (1-Benzyl-4-piperidyliden)-cyanoacetat (31) hergestellt. Als Katalysator wurde statt Ammoniumacetat [39] Triaethylammoniumacetat [27] verwendet und damit 31 in wesentlich höherer Ausbeute (75 %) als bei den genannten Autoren [40] (40 %) erhalten. Die weitere Reaktionsfolge wurde entsprechend der Vorschrift von Jucker und Süess [38] zur Herstellung des 1-Methylderivates ohne Isolierung der Zwischenprodukte durchgeführt. Das nach Addition von Kaliumcyanid an 31 entstandene Dinitril 32 wurde direkt in konzentrierter Salzsäure hydrolysiert und decarboxyliert und die gebildete Aminodicarbonsäure 33 in Aethanol/Chlorwasserstoff zum Diester 27 umgesetzt.



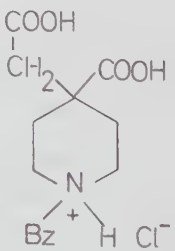
30



31



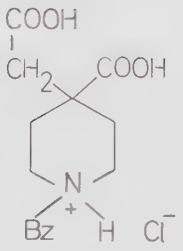
32



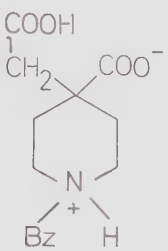
33

Nach H.C. Brown [42] werden Ester mit Lithiumborhydrid in Diglyme bei Raumtemperatur nur langsam reduziert, sodass mit dieser Methode eine höhere Selektivität als mit Lithiumaluminiumhydrid zu erwarten war. Ein entsprechender Versuch führte jedoch nur zu geringen Mengen des Lactons, wie aus dem IR-Spektrum des Produkts zu sehen war. Auf eine Optimierung des geschilderten Verfahrens wurde verzichtet, weil unterdessen ein weiterer Weg zum Spirolacton 29 ausgearbeitet werden konnte.

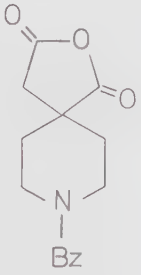
Bei der oben beschriebenen Reaktionsfolge zum (1-Benzyl-4-carbäthoxy-piperidyl-4)-essigsäureäthylester (27) wurde die Aminodicarbonsäure 33 nicht isoliert, sondern ohne Abtrennung der vorliegenden anorganischen Salze verestert. Es gelang nun, die zwitterionische Form der Dicarbonsäure 36 aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids 33 am isoelektrischen Punkt (pH 4,3) in 90-proz. Ausbeute zu fällen. Umsetzung von 36 mit Acetanhydrid ergab das entsprechende Anhydrid 37 (77 %).



33

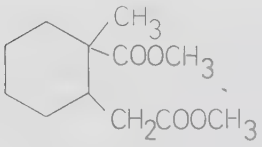


36

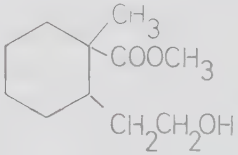


37

Bachmann und Dreiding [41] gelang die selektive Reduktion einer primären Estergruppe neben einer tertiären mit Lithiumaluminiumhydrid bei tiefer Temperatur. So erhielten sie aus dem Diester 34 in 53-proz. Ausbeute den Hydroxyester 35.

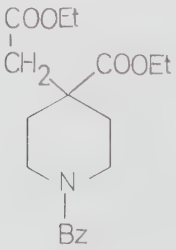


34

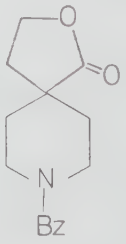


35

Die Anwendung dieser Vorschrift auf den Diester 27 führte zu einem Gemisch, dessen IR-Absorption auf die Anwesenheit des gesuchten Spirolactons 29 neben unverändertem Diester schliessen liess.

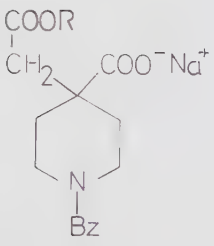


27

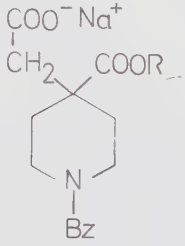


29

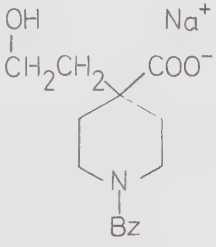
Bei der Ringöffnung von 37 mit Alkoholationen war die überwiegende Bildung von 38 zu erwarten, weil sterische Hinderung die Oeffnung des Anhydrids zum isomeren Halbester 39 benachteiligen sollte. Mit einem voluminösen Alkoholation sollte die Selektivität der Oeffnung noch ausgeprägter sein.



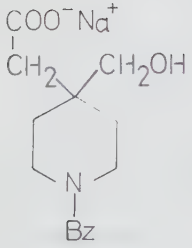
38



39

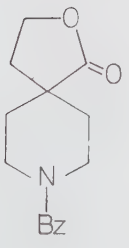


40



41

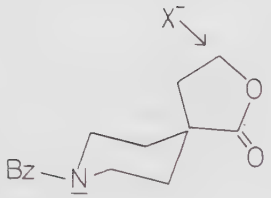
42



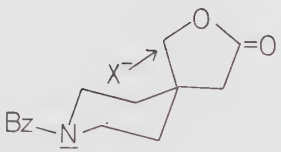
29

Reaktion des Anhydrids 37 mit Natriumisopropylat bei -70° führte zu einem Gemisch der Halbester 38 und 39, welche mit Lithiumborhydrid zu den beiden Hydroxysäuren 40 und 41 reduziert wurden. Beim Ansäuern entstand ein Gemisch der isomeren Lactone 29 und 42 im Verhältnis 4 : 1 in ca. 90-prozentiger Ausbeute. Durch fraktionierte Kristallisation der Hydroperchlorate wurde daraus das gewünschte Lacton 29 in 47-prozentiger Ausbeute isoliert. Bei Verwendung von Kalium-tertiär-Butylat an Stelle von Natriumisopropylat zur Ringöffnung des Anhydrids 37 stieg der Anteil des gewünschten Lactons 29 auf ca. 90 %. Die Rohausbeute des Gemisches betrug in diesem Falle jedoch nur 60 - 80 %, wobei keine Auftrennung durch Kristallisation erzielt werden konnte.

Der weitere Verlauf der Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin knüpfte an den oben skizzierten Synthese-plan von Grob und Grenacher [27] an. Lactonspaltungen mit Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff zu den entsprechenden Halogensäuren sind in der Literatur häufig beschrieben [37] [43]. Dabei wird oft die Carboxylgruppe gleichzeitig verestert und so die Rückreaktion verhindert. Im vorliegenden Fall wurden mit abs. Aethanol als Lösungsmittel und Veresterungskomponente die besten Ergebnisse erzielt. Mit Methanol und HBr entstehen unter den Versuchsbedingungen erhebliche Mengen Methylbromid und Wasser, sodass der gebildete Ester in der stark sauren wässrigen Lösung hydrolysiert und die Carboxylgruppe zur Rückbildung des Lactons freigesetzt wird. Andererseits darf der verwendete Alkohol die Veresterungsreaktion nicht durch seine Grösse hindern.

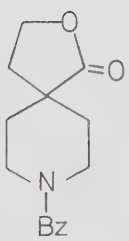


29

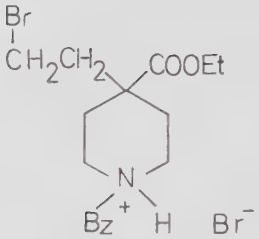


42

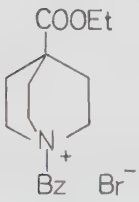
Die Oeffnung des Lactonringes im isomeren Spirolacton 42 durch nucleophilen Angriff eines Halogenidions sollte durch den Piperidinring sterisch stark gehindert sein. Dagegen ist im Lacton 29 ungestörte Annäherung zu erwarten. Auch hier sollte - wie schon bei der Oeffnung des Anhydrids 37 diskutiert - ein voluminöses Nucleophil die Reaktivitätsunterschiede der beiden Lactone noch vergrössern. Aus diesem Grunde wurde das in der oben beschriebenen Reaktion erhaltene Gemisch der Lactone 29 und 42 mit Bromwasserstoff in abs. Aethanol umgesetzt. Nach dreitägigem Rühren bei Raumtemperatur entstand 1-Benzyl-4-(2'-bromäthyl)-4-carbäthoxypiperidiniumbromid (43). Dieses wurde nicht isoliert, da nach dem Freisetzen der Base und Erhitzen in Benzol das entstehende 1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidinium-bromid (44) nahezu vollständig ausfällt und so von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial und isomerem Lacton 42 abgetrennt werden kann. Die Ausbeute an 44 betrug 57 % (berechnet auf das Lactongemisch).



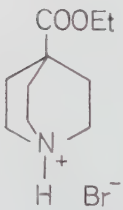
29



43



44



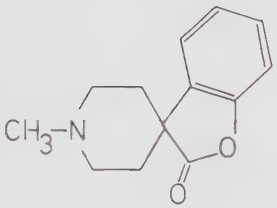
26

Aus der filtrierten Benzollösung wurde nach dem Eindampfen und anschliessendem Ausfällen des Hydrobromids in bromwasserstoffgesättigtem Aethanol das Lacton der (1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidyl-4)-essigsäure (42) in 22-prozentiger Ausbeute zurückgewonnen. Mit diesem Verfahren wurde es möglich, die Auftrennung der isomeren Lactone durch fraktionierte Kristallisation der Hydroperchlorate zu umgehen.

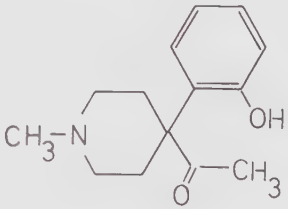
Das kristalline, durch Ringschluss erhaltene 1-Benzyl-4-carbäthoxy-chinuclidinium-bromid (44) wurde durch Abhydrieren der Benzylgruppe über Palladium (10 % auf Kohle)

und Umkristallisation aus Isopropanol in 86 % Ausbeute in 4-Carbäthoxy-chinuclidinium-hydrobromid (26) übergeführt.

Eine andere Art der Lactonringöffnung bietet die Methode von Kägi und Miescher [44]. Diese Autoren erhielten durch Umsetzen des Hydrobromids von 45 mit Methylmagnesiumbromid 82 % des Ketoalkohols 46.

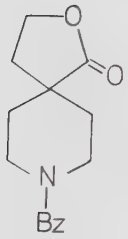


45

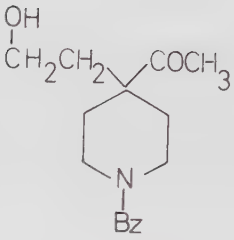


46

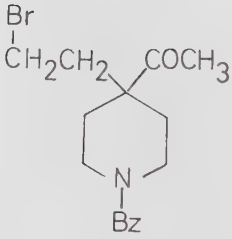
Bei der Uebertragung dieser Methode auf ein Gemisch der Lactone 29 und 42 entstand ein Produkt, dessen IR-Spektrum neben der Lactonabsorption eine weitere Carbonylabsorption bei 1700 cm^{-1} aufwies. Dies sprach für die Anwesenheit des γ-Hydroxyketons 47. Die Reaktion wurde nicht weiter untersucht, doch bietet sich hier eventuell ein einfacher Weg zur Synthese von 4-Acetylchinuclidin (49) über die Zwischenstufe 48 an.



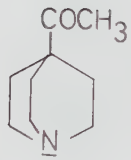
29



47



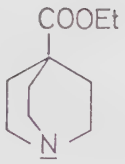
48



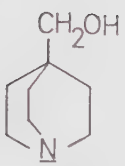
49

-METHYLCHINUCLIDIN

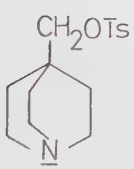
4-Methylchinuclidinium-hydroperchlorat (54) wurde
rch reduktive Dehalogenierung von 4-Jodmethylchinucli-
n (53) mit Palladium und Wasserstoff in Gegenwart von
triumacetat gewonnen. Die freie Base 53 ist bereits
n Grenacher [27] aus 4-Carbäthoxychinuclidin (50) über
n Alkohol 51 und das Tosylat 52 hergestellt worden.



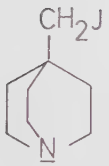
50



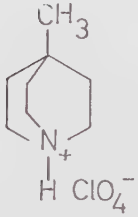
51



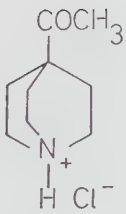
52



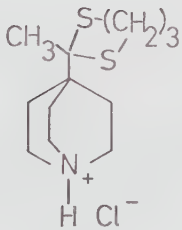
53



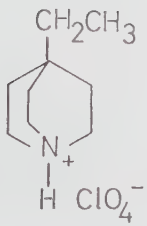
54



55



56



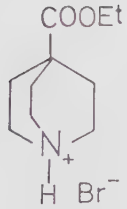
57

4-AETHYLCHINUCLIDIN

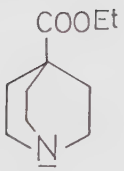
Das von Fischer [29] hergestellte 4-Acetylchinuclidinium-hydrochlorid (55) liess sich mit Propan-1,3-dithiol in 86-prozentiger Ausbeute in das Trimethylenthioketal 56 überführen. Durch Umsetzen mit Raney-Nickel ging letzteres in 4-Aethylchinuclidin über, welches als Hydroperchlorat (57) zu 62 % isoliert wurde.

4-ISOPROPYLCHINUCLIDIN

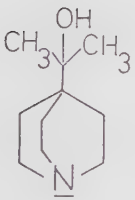
Aus dem oben beschriebenen 4-Carbäthoxychinuclidinium-hydrobromid (26) wurde über die freie Base 50 mit Methyllithium der bereits von Grenacher [27] erhaltene tertiäre Alkohol 58 in 67-prozentiger Ausbeute hergestellt. Durch Einwirkung von Thionylchlorid bei -70° entstand daraus 2-(Chinuclidyl-4)-propen (59). Das dabei in geringen Mengen gebildete tertiäre Chlorid 60 konnte weder durch Kristallisation noch mit chromatographischen Methoden abgetrennt werden. Hydrieren über Palladium oder Platin unter Zusatz von Natriumacetat führte nicht zur Dehalogenierung. Es entstand ein Gemisch von 60 und 61, das sich nicht durch fraktionierte Kristallisation der Salze oder Säulenchromatographie der freien Basen auftrennen liess. Erst die Nachbehandlung mit Raney-Nickel unter Zusatz von wenig Natronlauge lieferte unter reduktiver Dehalogenierung 4-Isopropylchinuclidin, das in Form des Hydroperchlorates (62) gewonnen wurde (54 %).



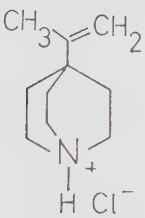
26



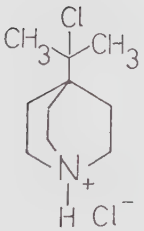
50



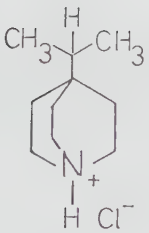
58



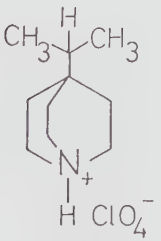
59



60



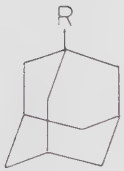
61



62

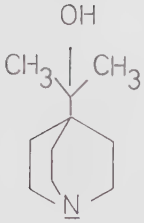
VERSUCHE ZUR HERSTELLUNG VON 4-TERTIAERBUTYLCHINUCLIDIN

Die Synthese von 4-tert.-Butylchinuclidin (69) wurde auf zwei Wegen angestrebt. Ein erster knüpfte an die von Stetter und Mitarbeitern [45] ausgeführte Koch-Haaf-Reaktion [46] von Adamantan-1-ol (63a), welche zur Carbonsäure 63b führte, an. Aus dieser wurde über das Säurechlorid 63c der Ester 63d und daraus 1-Methyl-adamantan (63g) über den Alkohol 63e und das Tosylat 63f hergestellt. In analoger Weise lässt sich von (Chinuclidyl-4)-dimethylcarbinol (58) ausgehend die Bildung der Carbonsäure 64 formulieren, deren Ester 65 durch Reduktion den primären Alkohol 66 liefern sollte. Nach Ueberführung in das Tosylat 67 oder Jodid 68 müsste durch Hydrierung das gewünschte 4-tert. Butylchinuclidin (69) entstehen. Behandlung des tertiären Alkohols 58 in konzentrierter Schwefelsäure mit Ameisensäure [45] [46] und darauffolgendes Erhitzen des Reaktionsgemisches mit Methanol führte in ungefähr 10-prozentiger Ausbeute zu einem Ester, bei welchem es sich eventuell um 65 handelte und der noch mit etwas Edukt verunreinigt war. Aus der Reaktionslösung liess sich über einen stark sauren Ionenaustauscher ein Produkt gewinnen, dessen IR-Spektrum die typischen Carboxylation-Absorptionen der vermutlichen zwitterionischen Säure 64 aufwies. Weitere Versuche wurden wegen der schlechten Ausbeute nicht durchgeführt.

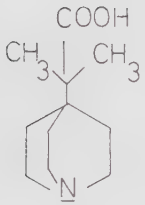


63

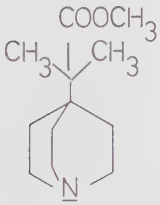
a R=OH
b R=COOH
c R=COCl
d R=COOEt
e R=CH_2OH
f R=CH_2OTs
g R=CH_3



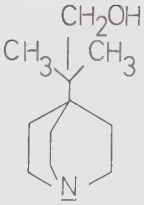
58



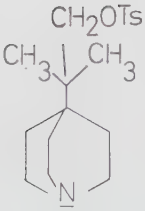
64



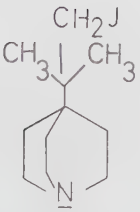
65



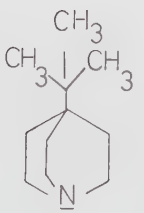
66



67

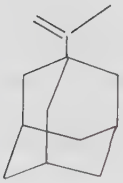


68

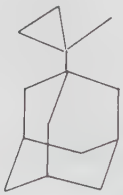


69

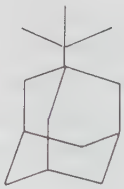
Eine andere Methode zur Einführung des tert.-Butylrestes wurde kürzlich von Schleyer und Mitarbeitern [47] entwickelt. Als Beispiel sei die Herstellung von 1-tert. Butyladamantan (72) angeführt. Durch Simmons-Smith-Reaktion [48] erhielten die Autoren aus dem Olefin 70 das Cyclopropanderivat 71, das durch Hydrieren über Platinoxyd in Eisessig in 1-tert. Butyladamantan (72) überging. In analoger Weise wäre 4-tert. Butylchinuclidin (69) in zwei Schritten über 74 aus dem oben erwähnten Aminoolefin 73 erhältlich.



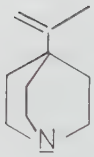
70



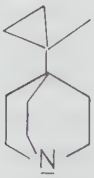
71



72



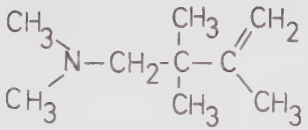
73



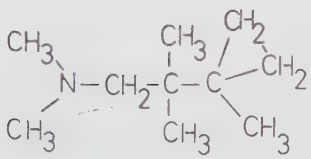
74

69

Um wertvolles Material zu sparen, wurde die Simmons-Smith-Reaktion an einer Modellverbindung, dem Aminoolefin 75 [49], untersucht. Bei dem Versuch, 75 in das entsprechende Cyclopropan-Derivat 76 überzuführen, konnte jedoch nur Ausgangsmaterial isoliert werden. Es wurde deshalb vermutet, dass sich obige Reaktionsfolge nicht auf Aminoolefine übertragen lässt. Eine andere Dreiringsynthese aus Olefinen mit Diazomethan wurde ebenfalls auf 75 angewendet. Mit der Methode von Pincock und Wells [50] wurde ein Produktgemisch erhalten, dessen NMR-Spektrum auf das Vorliegen von wenig Cyclopropan-Derivat 76 hinwies. Weitere Versuche wurden in Anbetracht der schlechten Ausbeute nicht durchgeführt.



75



76

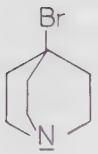
Eine dritte Möglichkeit zur Einführung des tert.-Butylrestes schlagen van Bekkum und Mitarbeiter [51] vor. Sie erhielten 1,4-Di-tert.-butylcyclohexan (78) aus dem tertiären Chlorid 77 durch Umsetzen mit Methylmagnesiumhalogeniden. Da experimentelle Angaben fehlen, wurde diese Methode im vorliegenden Fall nicht untersucht.

77

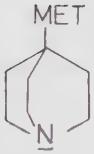
78

VERSUCHE ZUR HERSTELLUNG VON CHINUCLIDIN-4-CARBONSAEURE AUS 4-BROMCHINUCLIDIN

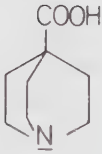
Das von Grob und Brenneisen [28] synthetisierte 4-Bromchinuclidin (79) sollte ohne Schwierigkeiten mit Metallen wie Li, Na, K, Mg unter Bildung metallorganischer Verbindungen (80) reagieren. Anschliessende Behandlung mit CO_2 würde die Chinuclidin-4-carbonsäure (12) liefern, welche von Grob und Renk [26] beschrieben worden ist.



79

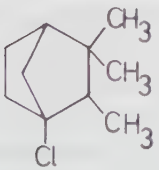


80

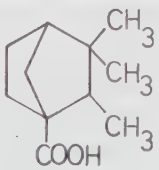


12

So erhielten Doering und Schoenewaldt [52] aus 4-Chlordihydrocamphen (81) mit der Natrium-Kalium-Legierung in Pentan die entsprechende metallorganische Verbindung und daraus die Carbonsäure 82. Hinweise auf analoge Beispiele gibt Brenneisen in seiner Dissertation [28].



81



82

Brenneisen selbst hatte mit seinen Versuchen, die metallorganische Verbindung des Chinuclidins mit Magnesium in Aether, Lithium in Cyclohexan oder Natrium in Cyclohexan zu synthetisieren, keinen Erfolg. Er schlug aber Versuche mit der reaktionsfähigeren Natrium-Kalium-

Legierung vor, welche bei Doering und Schoenewaldt [52] zur Carbonsäure 82 führte. Der Hinweis Brenneisens, dass ihm in 4-Bromchinuclidin (79) die reduktive Eliminierung des Bromatoms mit Zink in Eisessig gelungen sei und dass diese Reaktion vermutlich über die zinkorganische Verbindung verlaufe, liess die erneute Inangriffnahme dieses Problems aussichtsreich erscheinen.

Mit Magnesium in absolutem Tetrahydrofuran trat innerhalb von 25 Std. keine Reaktion ein. Auch die Umsetzung mit Lithium in abs. Tetrahydrofuran war nicht erfolgreich. Nach tagelangem Sieden bei Rückflusstemperatur und anschliessender Zugabe von Trockeneis wurde kein Produkt isoliert. Lediglich 40 % des Eduktes wurden zurückgewonnen. Dagegen trat mit fein verteiltem Kalium in absolutem Aether unter Blaufärbung eine deutlich sichtbare Reaktion ein. Nach Zusatz von Trokkeneis wurde ein Produkt isoliert, welches auf Grund des Schmelzpunktes seines Pikrates und der charakteristischen Eigenschaften der freien Base (stechender Geruch, sehr leicht flüchtig) mit grosser Wahrscheinlichkeit als Chinuclidin identifiziert werden konnte. Die kaliumorganische Verbindung muss sich also gebildet haben, doch reagierte sie vermutlich mit dem auf dem Trockeneis vorhandenen Wasser. Es besteht aber eventuell die Möglichkeit, durch Einleiten von trockenem CO_2-Gas die Chinuclidin-4-Carbonsäure (12) zu synthetisieren. Dieser Versuch konnte nicht durchgeführt werden, weil kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war.

pK - M E S S U N G E N

Für ein Säure-Basen-Gleichgewicht gilt:

$$pK_A = pH - \log \frac{a_B}{a_{BH^+}}$$

a_{BH^+} = Aktivität der konjugaten Säure

a_B = Aktivität der Base

pK_A = negativer Logarithmus der Gleichgewichtskonstanten K_A der Reaktion $BH^+ + H_2O = B + H_3O^+$

Da verdünnte Lösungen eingesetzt werden und da bei der schwachen Säure BH^+ die Eigendissoziation vernachlässigt werden kann, lassen sich die Aktivitäten durch Konzentrationen ersetzen:

$$pK_A = pH - \log \frac{c_B}{c_{BH^+}}$$

Zur Bestimmung der pK_A-Werte der Chinuclidinderivate wurde jeweils eine Lösung von 0,3 mMol des analysenreinen Hydroperchlorates in 30 ml bidestilliertem Wasser mit 1,5 ml 0,100 n NaOH titriert. In den so hergestellten 0,01 molaren Lösungen sind die Konzentrationen des Salzes und der Base gleich gross, sodass der abgelesene pH-Wert dem gesuchten pK entspricht.

Die Messungen wurden unter Stickstoff bei einer

Temperatur von 25,00 $\pm$ 0,05° unter Verwendung des Metrohm-Präzisions-Kompensators E 388 mit einer Glaselektrode EA 109/UX (Metrohm) und einer Kalomel-Bezugselektrode EA 404 (Metrohm) in einem Titriergefäss mit Thermostatmantel durchgeführt.

Die Abweichungen von 0,3 mMol bei der Einwaage der Hydroperchlorate wurden beim Lösen in Wasser entsprechend korrigiert, sodass eine gleichbleibende Ionenkonzentration gewährleistet war. Analog hierzu wurde die Menge an NaOH umgerechnet. Die Bürettenspitze tauchte in die magnetisch gerührte Lösung ein. Geeicht wurde mit Metrohm-Puffern pH 7 (messfertig) und pH 9 (konz., vor Gebrauch verdünnt). Von den Messwerten wurde das arithmetische Mittel gebildet. Die mit a gekennzeichneten Werte wurden am gleichen Tag erhalten. Die mit b versehenen Werte sind Resultate eines anderen Tages und wurden mit dem Potentiometer E 187 (Metrohm) und einer kombinierten Glaselektrode UX gewonnen. In Tabelle 2 sind die Messwerte zusammengefasst.

Die maximale Abweichung innerhalb der Hauptversuchsreihe (a) beträgt 0,01,der geschätzte Gesamtfehler ca. $\pm$ 0,04 pH-Einheiten. Letzterer setzt sich aus dem von der Firma Metrohm angegebenen Pufferfehler ($\pm$ 0,02 pH), der Ableseungenauigkeit am Potentiometer ($\pm$ 0,001 pH), der Messungenauigkeit innerhalb von 3 pH-Stufen am Gerät ($\pm$ 0,005 pH) und dem Titrationsfehler, der durch das Eintauchen der Bürette *) und die Ableseungenauigkeit an der Bürettenskala entsteht, zusammen.

---

*) Eventuell zu verkleinern durch Verringerung des Kapillarquerschnitts.

TABELLE 2 pK_A-WERTE 4-SUBSTITUIERTER CHINUCLIDINE

R	$CH(CH_3)_2$	H	CH_2CH_3	CH_3	CH_2OH	$COCH_3$	COOEt	CN
	11,013[a]	10,970[a]	10,950[a]	10,874[a]	10,460[a]	9,450[a]	9,440[a]	8,062[a]
	11,007[a]	10,960[a]	10,953[a]	10,874[a]	10,452[a]	9,445[a]	9,437[a]	8,066[a]
	11,008[a]	10,950[b]	10,958[a]	10,880[b]		9,452[b]		8,062[a]
		10,950[b]		10,875[b]		9,470[b]		8,090[b]
		10,960[b]		10,870[b]				
	11,009	10,958	10,953	10,874	10,456	9,454	9,438	8,070

a: Messungen am gleichen Tag mit Kompensator E 388 (Metrohm)
b: andere Messreihe mit Potentiometer E 187 (Metrohm)

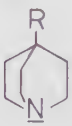
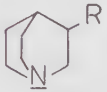
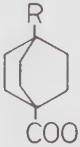
DISKUSSION DER RESULTATE

Die Schwankungen der pK_A-Werte einer einzelnen Verbindung in einer Messreihe sind kleiner als der geschätzte Gesamtfehler, sodass die pK_A-Unterschiede zwischen den verschieden substituierten Chinuclidinen als signifikant betrachtet werden können. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse noch einmal zusammengefasst und den pK_A-Werten der 3-substituierten Chinuclidine [13) 53)] gegenübergestellt; ausserdem sind die Taftschen σ^*-Konstanten und, soweit verfügbar [24)], die pK_A-Werte 4-substituierter Bicyclooctan-carbonsäuren tabelliert.

Die Annahme, dass der induktive Effekt der Alkylgruppen in der Reihenfolge $CH_3 < CH_2CH_3 < CH(CH_3)_2$ zunimmt, wird bestätigt. Die Aethylgruppe verändert im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung die Basizität nicht merklich. Eindeutig als +I-Effekt kann jedoch die Wirkung der Isopropylgruppe bezeichnet werden, da nach Definition das Wasserstoffatom als Bezugssubstituent zu gelten hat. Die Methylgruppe ist scheinbar zu den -I-Substituenten zu rechnen. Hydroxymethyl-, Acetyl-, Carbäthoxy- und Cyanogruppe sind erwartungsgemäss zunehmend elektronenanziehend, wobei der Unterschied zwischen Acetyl- und Carbäthoxyrest klein ist.

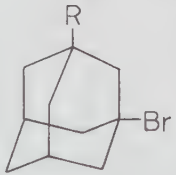
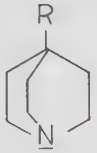
Die in der Einleitung schon besprochenen Solvolysendaten v. Schleyers [16)] sind in Tabelle 4 den Chinuclidin-pK_A-Werten gegenübergestellt. Interessanterweise entsprechen sich die Stellungen der unsubstituierten Verbindungen innerhalb der Messreihen der Adamantan- und der Chinuclidin-Derivate, während unter den Bicyclooctan-Derivaten die unsubstituierte Verbindung eine Position ausserhalb der Reihe einnimmt.

T A B E L L E 3

R	pK_A 	ΔpK_A $(-\log K/K_H)$	pK_A 	σ^* (Taft)	pK_A [f] 
$CH(CH_3)_2$	11,009	-0,051		-0,19	
H	10,958	0	10,95[c,d]	+0,490	6,87
CH_2CH_3	10,953	0,005	10,94[c]	-0,100	6,89
CH_3	10,874	0,084	10,91[c]	0,000	6,89
CH_2OH	10,456	0,502		+0,555	6,80
$COCH_3$	9,454	1,504	9,67[c]	+1,65	
COOEt	9,438	1,520	9,40[d,e]	+2,00[e]	6,40
CN	8,070	2,888	7,81[d]	+3,64	5,94

c : Dissertation J. Zergenyi [13] e : Methylester
d : Dissertation A. Kaiser [53] f : in 50 % EtOH

T A B E L L E 4

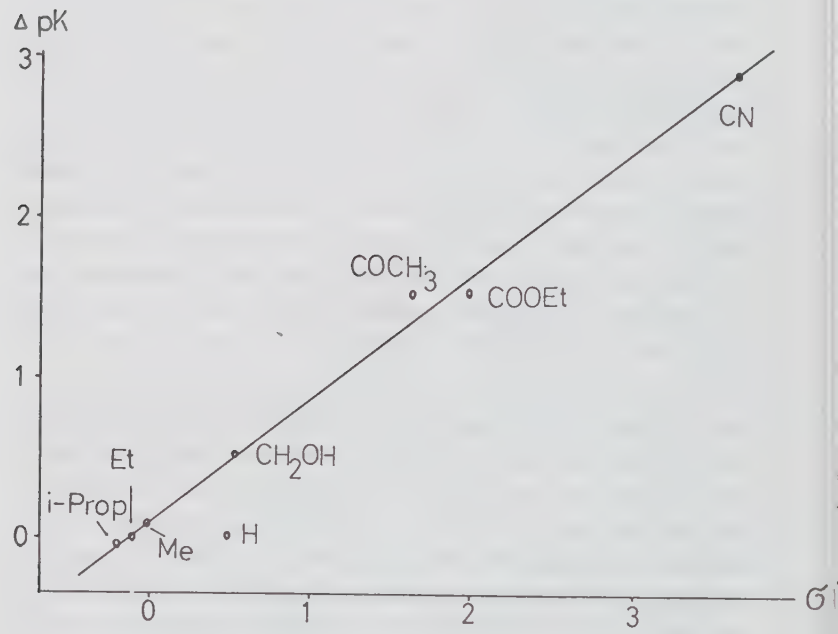
R	 Solvolyse in 80% EtOH (75°)	Solvolyse in Eisessig (75°)	 pK_A-Werte (25°)
	10^5 k (sec^{-1})	10^5 k (sec^{-1})	
H	13,8	11,3	10,96
$C(CH_3)_3$	29,0	6,24	
$CH(CH_3)_2$	19,3	4,75	11,01
CH_2CH_3	13,4	4,04	10,95
CH_3	9,76	3,38	10,87
COOR	0,115	0,0789	9,44
CN	0,00241	0,0025	8,07

Die Abgangsgruppen in den drei betrachteten Reaktionen - Bromidion, Brosylation und Proton - unterscheiden sich wesentlich in ihrer Grösse. Das Proton ruft vermutlich keine Verdrehung der normalen bicyclischen Konformation auf Grund sterischer Abstossung mit benachbarten Wasserstoffatomen hervor. Dies ist jedoch eventuell beim Brosylat der Fall, während das flexiblere Adamantangerüst ohne grossen Energieaufwand sterischen Einflüssen ausweichen kann. Mit Sicherheit kann daraus allerdings nicht eine grössere Reaktivität der Bicyclooctan-Verbindung abgeleitet werden, weil bei der Ionisation der Adamantan- und Bicyclooctan-Derivate noch der Einfluss der Carbeniumionstabilitäten zu diskutieren wäre.

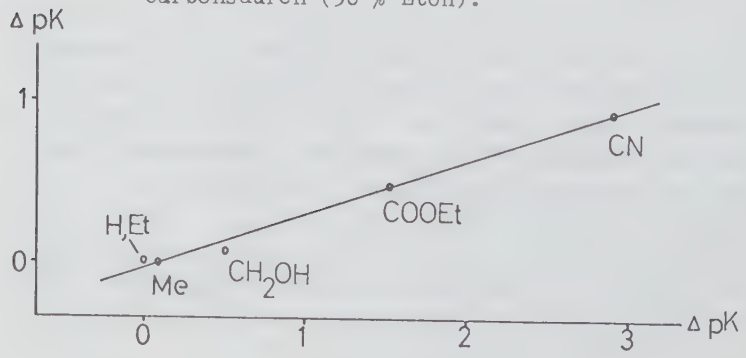
Zur Deutung der Stellung von Wasserstoff innerhalb einer Substituentenreihe wäre es von grossem Vorteil, wenn man die Beiträge sterischer Einflüsse auf eine Reaktion quantitativ erfassen könnte. Voraussagen erscheinen als zu schwierig, weil zusätzlich je nach System durch das Volumen des Substituenten R eine unterschiedliche Reaktivitätsbeeinflussung vorliegt. Die pK_A-Werte der 4-alkylsubstituierten Chinuclidine sollen deshalb nicht als Beweis für den -I-Effekt der Methylgruppe dienen. Erwiesen hat sich jedoch, dass mit zunehmendem Volumen der Alkylsubstituenten deren Polarisierbarkeit und damit deren +I-Effekt wächst.

Die Korrelation der ΔpK_A-Werte der 4-substituierten Chinuclidine mit den Taftschen σ^*-Konstanten ergibt einen ungefähr linearen Zusammenhang (Figur 1). Wasserstoff-, Acetyl- und Carbäthoxysubstituenten liegen nicht exakt auf der Geraden. Die Sonderstellung des Wasserstoffatoms wurde schon diskutiert.

FIGUR 1 Korrelation der Δ pK-Werte 4-substituierter Chinuclidine mit σ^*(Taft).



FIGUR 2 Korrelation der pK-Werte 4-substituierter Chinuclidine (H_2O) mit denen 4-substituierter Bicyclooctan-carbonsäuren (50 % EtOH).

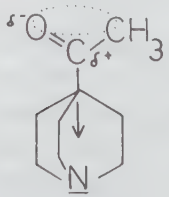


Für den Ester beträgt die Abweichung von der Geraden ca. 0,1 logarithmische Einheiten, eine durchaus übliche Grösse bei solchen Freien-Energie-Beziehungen. Dass in diesem Fall Aethyl- und Methylester miteinander verglichen werden, sollte praktisch ohne Einfluss sein. Wenn man die σ^*-Werte für Acetyl- und Estersubstituenten nur geringfügig auf ca. 1,85 (statt 1,65 bzw. 2,00) korrigiert, so besteht eine lineare Beziehung zwischen den Taftschen Werten und den im Chinuclidinsystem gefundenen induktiven Substituenteneffekten (H ausgenommen). Diese Korrektur ist unter der Annahme erlaubt, dass polare Substituenteneinflüsse im Chinuclidinsystem unverfälschter gemessen werden können als bei den Esterhydrolysen, bei welchen Taft die sterischen Faktoren weniger zuverlässig ausklammern konnte.

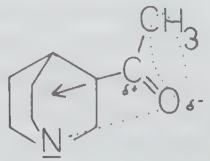
Ein Vergleich mit 4-substituierten Bicyclooctancarbonsäuren sollte aufzeigen, ob mit dem Chinuclidinmodell gleiche Effekte gemessen werden. In Figur 2 sind die ΔpK_A-Werte entsprechend substituierter Derivate gegeneinander aufgetragen, wobei Vergleichswerte für die Acetyl- und die Isopropylgruppe fehlen. Es ergibt sich ein angenähert linearer Zusammenhang. Von der Korrelation ist keine sehr genaue Uebereinstimmung zu erwarten, da die pK_A-Differenzen bei den bicyclischen Carbonsäuren äusserst klein sind und sich die beiden Messreihen zudem auf verschiedene Lösungsmittel beziehen.

Eine bemerkenswerte Unregelmässigkeit zeigt der Vergleich von 3- und 4-substituierten Chinuclidinen. Wie Tabelle 3 zeigt,ist 4-Acetylchinuclidin eine schwächere Base als 3-Acetylchinuclidin [13], die 3- und 4-Ester sind ungefähr gleich stark, hingegen ist 4-Cyanochinuclidin eine stärkere Base als 3-Cyanochinuclidin [53] (die pK_A-

Differenzen liegen jeweils ausserhalb der Fehlergrenze). Dies ist umso erstaunlicher, als man, wie bei der Acetylgruppe, auch bei der 4-Cyanogruppe eine stärkere induktive Feldwirkung durch das Molekül hindurch erwarten würde. Möglicherweise spielt bei der besonders grossen elektronenanziehenden Wirkung der Cyanogruppe die unterschiedliche Carbeniumion-Bildungstendenz in der 3- und 4-Stellung eine Rolle. Die leichtere Bildung eines kationischen C-Atoms in 3-Stellung könnte die beobachtete Differenz erklären, indem der tatsächliche -I-Effekt der Cyanogruppe in 4-Stellung (am Brückenkopf) gar nicht voll zur Auswirkung gelangen kann. Bei der Acetylgruppe dagegen, die ein wesentlich schwächerer -I-Substituent ist, würde der beschriebene Effekt nicht dominieren. Auf Grund der Rotation dieser Gruppe um die Einfachbindung zum Chinuclidingerüst entsteht ein Dipolkegel (83), dessen resultierendes Dipolmoment auf Grund der Molekülsymmetrie von der 4-Stellung aus direkt auf das Stickstoffatom gerichtet ist. In 3-Stellung aber wird eventuell der -I-Effekt durch die Wechselwirkung des schwach negativ geladenen Carbonylsauerstoffatoms mit dem Stickstoffatom in der Konformation 84 teilweise kompensiert, sodass 3-Acetylchinuclidin zur relativ stärkeren Base wird.



83



84

Diese geschilderten Unterschiede haben zur Folge, dass die Basizitäten von 4-Acetyl- und 4-Carbäthoxychinuclidin ungefähr gleich sind, dass aber 3-Acetylchinuclidin eine stärkere Base ist als der entsprechende Ester. In beiden Reihen jedoch bewirkt die Cyanogruppe die eindeutig geringste Basizität.

Für eine genauere Bewertung von Substituenteneinflüssen ist eine noch grössere Anzahl von pK_A-Werten erforderlich. Erst dann ergibt sich die Berechtigung, eine Reaktionskonstante zu definieren, mit deren Hilfe man neue Substituentenkonstanten erhielte. Es empfiehlt sich, bei der zukünftigen Auswahl der zu messenden 4-Chinuclidin-Derivate solche zu wählen, die einen Vergleich mit den Taftschen Substituentenkonstanten erlauben. Auch die Unregelmässigkeit der induktiven Wirkung in 3- und 4-substituierten Chinuclidinen muss durch weitere Messungen abgeklärt werden.

Diese Arbeit, die zur Verbesserung der Kenntnis über die Beziehung zwischen Struktur und Reaktivität einen Beitrag leisten sollte, kann somit nur als ein erster Schritt in diese Richtung betrachtet werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Elementaranalysen wurden im Mikrolabor des Instituts für Organische Chemie der Universität Basel (Leitung Herr E. Thommen) ausgeführt. Der absolute Fehler beträgt $\pm$ 0,3 %.

Die IR-Spektren wurden mit einem Beckmann-IR-8-Spektrophotometer aufgenommen. Die Aufnahme der NMR-Spektren mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer besorgte Herr K. Aegerter im Spektrallabor des Instituts. Die chemischen Verschiebungen δ in ppm beziehen sich auf ein externes Signal von Tetramethylsilan (δ = 0).

Die Schmelzpunkte wurden meistens auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert (Fehler ca. $\pm$ 2°). Die Bestimmung der Schmelzpunkte in Kapillarrohren erfolgte in einem gut gerührten Siliconölbad; sie sind ebenfalls korrigiert.

Freisetzen der Base wie üblich bedeutet: Aufnehmen des Salzes in möglichst wenig konz. wässriger K_2CO_3-Lösung, vollständige Extraktion mit Aether, Trocknen mit K_2CO_3 und Abdestillieren des Lösungsmittels über eine Vigreux-Kolonne.

Die Hydroperchlorate wurden auf folgende Weise hergestellt. In die ätherische Lösung der Base wurde mit einem Wägegläschen die berechnete Menge 60-prozentiger $HClO_4$ gegeben. Nach dem Einengen bis auf 10-20 ml Aether wurde filtriert und mit abs. Aether gewaschen.

Reinheitsüberprüfungen erfolgten dünnschichtchromatographisch auf neutralem Alox.

Aethyl-(1-Benzyl-4-piperidyliden)-cyanoacetat (31)

31 wird in Abänderung der Vorschrift von Stork und McElvain [40] wie folgt dargestellt.

In einem mit Rückflusskühler und Wasserabscheider versehenen 50 ml-Rundkolben wird eine Lösung von 18,9 g (0,10 Mol) 1-Benzyl-4-piperidon (30; Sdp. 126-130°/2 Torr), 13 g (0,115 Mol) Cyanessigsäureäthylester (Fluka AG), 0,5 ml Triäthylamin und 3 ml Eisessig in 20 ml abs. Benzol im Oelbad bei 125° zum Sieden erhitzt. Innerhalb einer Stunde scheiden sich ca. 1,8 ml Wasser (1 Moläquivalent) ab. Die hellrote klare Reaktionslösung wird noch 15 Min. weitererhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur zuerst mit 25 ml Wasser und dann viermal mit je 25 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und das erhaltene rötliche Oel im Wasserstrahlvakuum bei 70° getrocknet. Nach kurzer Zeit verwandelt sich das Oel in eine hellrote kristalline Masse *). Diese wird im Mörser zerrieben, im Tiefkühlraum auf -10° abgekühlt und in kaltem abs. Aether (25 ml) aufgeschlämmt. Nach 5-10 Min. wird auf einer vorgekühlten Nutsche filtriert und mit kaltem abs. Aether (30 ml) gewaschen. Nochmalige Behandlung der schwach orangefarbenen Kristalle in der oben beschriebenen Weise liefert 21,34 g (75 %) der Verbindung 31.

---

*) Sollte keine spontane Kristallisation eintreten, so kann man sie durch Abkühlen und Kratzen mit dem Glasstab oder durch Lösen in wenig abs. Aether und Kühlen auf -30° hervorrufen.

Farblose Kristalle, Smp. 66-67°; Lit. *): 67°.

IR($CHCl_3$): 2800, 2760 (tert. Amin), 2230 (CN), 1725 (COOEt) und 1605 cm^{-1} (C=C).

(1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4-)essigsäure (36)

In Anlehnung an die Vorschrift von Jucker und Süess [38] wird 36 wie folgt dargestellt.

31,13 g (0,109 Mol) 31 werden in 60 ml Aethanol aufgeschlämmt und unter Umschwenken langsam mit 7,77 g (0,119 Mol) Kaliumcyanid in 17,5 ml Wasser versetzt. Dabei entsteht unter leichtem Erwärmen eine klare, schwach orangefarbene Lösung, die anschliessend während 15 Min. unter gelegentlichem Umschwenken auf dem Dampfbad erhitzt wird. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer zur Hälfte eingeengt, abgekühlt und mit 164 ml konz. HCl versetzt. Das ausfallende Kaliumchlorid wird von der nun gelblichen Lösung abfiltriert und mit 22 ml konz. HCl gewaschen. Die sauren Filtrate werden während 70 Std. in einem Oelbad von 140° zum Sieden erhitzt, wobei unter anfänglich starker Gasentwicklung Hydrolyse und Decarboxylierung stattfinden. Die hellgelbe Lösung wird am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand unter leichtem Erwärmen in 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird danach 3 Std. mit Aktivkohle geschüttelt, filtriert, mit 20 ml einer ca. 18-prozentigen wässrigen Ammoniaklösung unter Rühren versetzt und so die Lösung auf pH 4,3 (potentiometrisch gemessen) eingestellt. Es fällt ein feinkristalliner Niederschlag aus, den man

*) Persönliche Mitteilung von Herrn Dr. Süess (Sandoz AG). Bei Stork und McElvain [40] keine Angabe.

über Nacht bei 4° stehen lässt. Filtrieren und Trocknen im Vacuumexsiccator über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz ergeben 27,34 g (90,5 %) der rohen zwitterionischen Aminodicarbonsäure 36. Nach Umkristallisation aus 700 ml kochendem Wasser 21,5 g (71 %) prismatische Kristalle vom Smp. 234-236° (Zer., unkorr.).

Aus dem auf 200 ml Lösung eingeengten Filtrat kristallisieren beim Kühlen 2,15 g (Ausbeute total 78 %) vom Smp. 233-235° (Zers., unkorr.).

IR(KBr): 3400 (breit, OH assoz.), 1690 (COOH) und 1610 cm^{-1} (breit, COO^-).

Zur Analyse wird eine Probe nochmals aus Wasser umkristallisiert: Smp. 235-235,5° (Zers., unkorr.).

$C_{15}H_{19}O_4N$	Gef.	C	64,67 %	H	6,88 %	N 5,09 %
(277,3)	Ber.	C	64,96 %	H	6,91 %	N 5,05 %

Anhydrid der (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (37)

1,00 g (3,6 mMol) der Dicarbonsäure 36 wird in 4,5 ml Acetanhydrid während 7 Std. auf 160° erhitzt. Anschliessend wird die schwach bräunliche Lösung am Rotationsverdampfer eingedampft und das beigegefärbte Rohprodukt mit einem Spatel möglichst fein zerrieben und am Wasserstrahlvacuum bei 70° getrocknet. Nach dem Aufkochen mit 300 ml abs. Isopropyläther wird vom unlöslichen Ausgangsmaterial filtriert und die Lösung bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer auf 200 ml eingeengt. Beim Kühlen bilden sich 0,72 g (77 %)*) Anhydrid 37 in Form langer Nadeln vom Smp.

*) Durch wiederholtes Einengen des Filtrates bis zur beginnenden Trübung kann die Ausbeute auf ca. 90 % gesteigert werden, jedoch werden dabei grösstenteils kleinere, über einen breiteren Intervall schmelzende Kristallnadeln des Anhydrids 37 isoliert.

122-125,5°. Zur Analyse wird eine Probe noch einmal aus abs. Isopropyläther umkristallisiert: Smp. 123-125,5°.

$C_{15}H_{17}O_3N$	Gef.	C	69,44 %	H	6,57 %	N	5,37 %
(259,3)	Ber.	C	69,48 %	H	6,61 %	N	5,40 %

IR (KBr): 2810, 2770 (tert. Amin), 1870, 1840, 1790, 1770 cm^{-1} (C=O).

Lacton der 1-Benzyl-4-(2'-hydroxyäthyl)-piperidin-4-carbonsäure (29)

In einem 750 ml Sulfierkolben werden unter Stickstoffatmosphäre 19,17 g (74 mMol) Anhydrid der (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (37) in 500 ml frisch über Calciumhydrid destilliertem abs. 1,2-Dimethoxyäthan (Diglyme, Fluka AG) gelöst, mit Trockeneis in Aceton auf unter -70° abgekühlt und stark gerührt. Zu dieser Lösung wird eine kurz vor Reaktionsbeginn unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss bereitete Lösung von 1,7 g (74 mMol) Natrium in 100 ml abs. Isopropanol mit 100 ml abs. Diglyme verdünnt und über einen Zeitraum von 4 1/2 Std. zugetropft. Die Reaktionslösung wird dann 2 Std. bei -70° weitergerührt, anschliessend mit 5,65 g Natriumborhydrid und 6,35 g getrocknetem Lithiumchlorid (je 150 mMol) versetzt - wobei eine dichte weisse Trübung entsteht - dann unter allmählicher Erwärmung auf Raumtemperatur 11 Std. gerührt und darauf während 49 Std. auf 100° erhitzt und dabei weitergerührt. Die entstehende weisse breiige Masse wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen. Die Lösung wird vorsichtig mit konz. HCl angesäuert (totales Volumen ca. 150 ml) und dann 15 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Bei

der Hydrolyse entsteht zuerst ein öliger zäher Niederschlag, der sich nach dem Ansäuern beim Erwärmen wieder klar löst. Nach dem Versetzen mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung bis zur basischen Reaktion wird dreimal mit je 500 ml Chloroform extrahiert, letzteres mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels und anschliessendes Trocknen bis zur Gewichtskonstanz im Hochvacuum bei 70° ergeben 16,8 g (93 %) eines farblosen zähen Oeles, das langsam kristallin erstarrt und sich innerhalb weniger Tage schwach grünlich verfärbt. Smp. 59 - 61°.

IR ($CHCl_3$): 2810, 2770 (tert. Amin), 1770 cm^{-1} (C=O).
NMR ($CDCl_3$): δ = 2,12 (t, J = 7 Hz, Lacton 29); 2,36 (s, Lacton 42); 3,52 (s, 2H,-CH_2- der Benzylgruppe); 4,05 (s, 4/9 H, Lacton 42); 4,25 (t, 15/9 H, J = 7 Hz, Lacton 29); 8,0 (s, 5 H, Phenylrest) ppm.

Aus 2,6 g Rohprodukt werden die Hydroperchlorate der Lactone 29 und 42 in einer Chloroformlösung mit der berechneten Menge $HClO_4$ (60 %) gefällt und zweimal aus abs. Methanol fraktioniert kristallisiert; 1,73 g (47,3 %), Nadeln vom Smp. 184-189,5° (Lacton 29; s.u.: NMR der freien Base).

$C_{15}H_{20}ClNO_6$	Gef.	C	51,98 %	H	5,90 %	N	4,09 %
(345,8)	Ber.	C	52,10 %	H	5,83 %	N	4,05 %

Darstellung der freien Base:

1,3 g (3,78 mMol) des oben beschriebenen Hydroperchlorates werden in 20 ml Wasser aufgeschlämmt, mit Chloroform unterschichtet, mit gesättigter K_2CO_3-Lösung basisch gestellt, mit NaCl gesättigt und mit Chloroform vollständig extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen erhält man 0,93 g (100 %) eines farblosen Oeles, das langsam kristallin erstarrt. Smp. 62-64°.

IR($CHCl_3$): 1765 cm^{-1} (C=O, Lacton 29).
NMR($CDCl_3$): δ = 2,13 (t,J = 7 Hz); 3,52 (s,2 H, Benzylprotonen); 4,25 (t,J = 7 Hz,2 H); 7,29 (s,5 H, Phenylprotonen) ppm.

Lacton der 1-Benzyl-4-(2'-hydroxyäthyl)-piperidin-4-carbonsäure (29)

(Reduktion von (1-Benzyl-4-carbäthoxy-piperidyl-4)-essigsäureäthylester (27)).

61 mg (1,6 mMol) $LiAlH_4$ wurden in 20 ml abs. Aether vorgelegt, mit Trockeneis/Aceton gekühlt und 1,05 g (3,2 mMol) Diester 27 in 30 ml abs. Aether/abs. Tetrahydrofuran (1:1) so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -55° anstieg. Nach 1 1/2-stündigem Stehen bei -70° wurde innerhalb von 30 Min. auf -15° erwärmt und dann 3 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen, anschliessend mit Wasser hydrolysiert, mit Methylenchlorid extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und dann eingedampft: 0,93 g eines farblosen Oeles.

IR($CHCl_3$): 1730(COOEt) und 1770 cm^{-1} (ca. 2/5 der Intensität von COOEt, γ-Lacton).

1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidinium — bromid (44)

50 ml abs. Aethanol werden mit gasförmigem Bromwasserstoff unter Eiskühlung gesättigt (Gewichtszunahme ca. 58 g) und unter Eiskühlung mit 5,44 g (22,2 mMol) des obigen rohen Lactons 29 in wenig abs. Aethanol versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 1/2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend bei 35-40° am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und die Lösung langsam unter Eiskühlung mit gesättigter K_2CO_3-Lösung neutralisiert. Dabei wird immer soviel Wasser zugegeben als nötig ist, den in der wässrigen Phase auftretenden Niederschlag zu lösen. Anschliessend wird mit K_2CO_3 stark alkalisch gestellt und mit Chloroform vollständig extrahiert. Nach dem Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung und dem Trocknen über Natriumsulfat wird eingedampft und der Rückstand im Wasserstrahlvacuum bei 70° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es werden 7,5 g eines gelblichen, öligen Gemisches aus Ester 43 und Ausgangsmaterial gewonnen.

IR($CHCl_3$): 1775 (C=O, Lacton), 1730 cm^{-1} (C=O, Ester).

Nach Aufnahme des Rückstandes in 50 ml abs. Benzol und Erwärmen auf Rückflusstemperatur setzt gleich zu Beginn starke Kristallisation ein. Nach ca. einer Stunde wird abgekühlt und das kristalline Produkt abfiltriert, mit Aether gewaschen und getrocknet: 4,52 g (57,5 %) 1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidinium — bromid (44) in Form glänzender Blättchen vom Smp. 181-185°.

IR(KBr): 1730 (C=O, Ester), 1277 cm^{-1} (C-O-C, Ester). NMR(D_2O): δ = 1,29 (t,J = 7 Hz, CH_3-); 1,9-2,4 (m, 6 H, Chinuclidingerüst); 3,3-3,8 (m,6 H, Chinuclidingerüst); 4,21 (q,J = 7 Hz, 2 H, $-CH_2-O-$); 4,48 (s,2 H, Benzylprotonen) und 7,57 ppm (s, 5 H, Phenylprotonen).

Zur Analyse wird eine Probe aus Isopropanol/Aether umkristallisiert: Smp. 182-185°.

$C_{17}H_{24}NO_2Br$	Gef.	C 57,39 %	H 6,87 %	N 3,79 %
(354,3)	Ber.	C 57,63 %	H 6,83 %	N 3,95 %

4-Carbäthoxychinuclidinium-hydrobromid (26)

12,4 g (35 mMol) 1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidinium —— bromid (44) werden in 200 ml Methanol gelöst und über 1,3 g 10-proz. Palladium-Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 4 Std. ist die theoretische H_2-Menge aufgenommen. Es wird über Cellit filtriert und die Lösung bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer eingedampft. Der pulvrige Rückstand (9,2 g, 100 %) wird aus abs. Aethanol/Aether umkristallisiert und liefert 7,9 g (86 %) 26 in Form glänzender Blättchen. Diese schmelzen teilweise bei 255-261° (unkorr.), erstarren wieder und schmelzen nicht mehr unter 300°.

IR(KBr): 1725 (C=O, Ester), 1270 cm^{-1} (C-O-C, Ester).

NMR(D_2O): δ = 1,25 (t,J = 7 Hz, 3 H, CH_3-); 1,95-2,35 (m,6 H, Chinuclidingerüst); 3,2-3,6 (m, 6 H, Chinuclidingerüst); 4,20 (q,J = 7 Hz, 2 H, $-CH_2-O-$) ppm.

$C_{10}H_{18}NO_2Br$	Gef.	C	45,50 %	H	6,90 %	N	5,38 %
(264,2)	Ber.	C	45,46 %	H	6,87 %	N	5,30 %

Zur Darstellung des Hydrochlorids wird die freie Base mit Aether aus einer K_2CO_3-alkalischen Lösung des Hydrobromides 26 extrahiert und die ätherische Lösung mit HCl/Aether versetzt. Kristallisation aus Isopropanol ergibt glänzende Blättchen vom Doppel-Smp. 246-248, 286 -291° (im geschlossenen Kapillarrohr, unkorr.).

Der Misch-Smp. mit authentischem Material ergibt keine Depression *).

Hydroperchlorat: Prismen aus abs. Aethanol, Smp. 143,5-145,5°.

$C_{10}H_{18}NClO_6$	Gef.	C	42,40 %	H	6,30 %	N	4,86 %
(283,72)	Ber.	C	42,33 %	H	6,40 %	N	4,94 %

Lacton der (1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidyl-4)-essigsäure (42)

Die filtrierte Benzollösung eines Ansatzes zur Herstellung von 1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidiniumbromid (44) wird eingedampft. 8,36 g (aus 16,8 g Lactonisomerengemisch 29 und 42) eines solchen bräunlichen, öligkristallinen Rückstandes werden in 35 ml

*) Dissertation E. Renk, Basel, 1954.

mit HBr gesättigtem abs. Aethanol aufgenommen. Der sich bildende kristalline Niederschlag wird durch Zusatz von Aether vollständig ausgefällt, anschliessend abfiltriert und mit Aether gewaschen (6,43 g). Die ölige freie Base, die aus diesem Hydrobromid wie üblich isoliert wird, erstarrt allmählich kristallin (4,8 g, 99 %).

Bei zweimaligem Sieden mit je 250 ml Pentan lösen sich 4,02 g und aus der klaren, farblosen Lösung kristallisieren beim Kühlen 3,1 g langer Prismen vom Smp. 72-73,5° und nach dem Einengen des Filtrats zur Hälfte nochmals 0,58 g vom gleichen Smp. (total 22 %, berechnet auf 16,8 g eingesetztes Lactonisomerengemisch).

IR($CHCl_3$): 1775 cm^{-1} (C=O, Lacton).

NMR($CDCl_3$): δ = 1,5-1,8 (m, 4 H, Piperidinprotonen); 2,25-2,55 (m, 4 H, Piperidinprotonen); 2,35 (s, 2 H, $-CH_2-CO-$); 3,49 (s, 2 H, Benzylprotonen); 4,02 (s, 2 H, $-CH_2-O-CO-$) und 7,28 ppm (s, 5 H, Phenylprotonen).

$C_{15}H_{19}NO_2$	Gef.	C	73,48 %	H	7,68 %	N	5,71 %
(245)	Ber.	C	73,44 %	H	7,81 %	N	5,71 %

(1-Benzyl-4-carbäthoxy-piperidyl-4)-essigsäureäthylester (27)

In Anlehnung an die Vorschrift von Jucker und Süess [38] wurde 27 wie folgt hergestellt.

Aus 2,84 g (10 mMol) Aethyl (1-Benzyl-4-piperidyliden)-cyanoacetat (31) wurde das Dicarbonsäurehydrochlorid 33, wie bei der Herstellung von (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (36) beschrieben, dargestellt. Die Umsetzung zum Diester 27 erfolgte mit

HCl-ges. Aethanol nach den Angaben der zitierten Autoren zur Herstellung der entsprechenden 1-Methyl-Verbindung.

Nach zweimaliger Destillation unter Stickstoff 2,10 g (63 %); farbloses Oel, Sdp. 155-157°/0,03 Torr, $n_D^{22.} = 1{,}505$.

IR(CH_2Cl_2): 2810, 2770 (tert. Amin) und 1730 cm^{-1} (COOEt).

$C_{19}H_{27}O_4N$	Gef.	C	68,69 %	H	8,17 %	N	4,10 %
(333,4)	Ber.	C	68,44 %	H	8,16 %	N	4,20 %

[Chinuclidyl-4]-dimethylcarbinol (58)

In Abänderung der Vorschrift von Grenacher [27] wurde 58 in Anlehnung an diejenige von Enderle [54] wie folgt dargestellt.

Eine Lösung von 23,4 g (165 mMol) Methyljodid in 20 ml abs. Aether wurde unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss tropfenweise zu 2,16 g (0,31 Grammatome) fein zerschnittenem Lithiumdraht in 30 ml abs. Aether gegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch 3 1/2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter gutem Rühren eine Lösung von 3,79 g (20,6 mMol) 4-Carbäthoxychinuclidin (50), das kurz zuvor wie üblich aus dem Hydrobromid (26) freigesetzt worden war, in 15 ml abs. Benzol während 1 Std. zugetropft und dann der Tropftrichter mit 5 ml abs. Benzol ausgespült. Anschliessend wurde 9 Std. zum Rückfluss erwärmt, 30 Std. bei

Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittelgemisch bis zur Siedetemperatur von 60° abdestilliert. Darauf wurde das gebildete Lithiumalkoholat und das überschüssige Lithium durch vorsichtige Zugabe von 66 ml gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung unter Eiskühlung zersetzt und die entstandene klare Lösung kontinuierlich mit Chloroform extrahiert (dreimal 24 Std.). Nach dem Trocknen des Chloroformextraktes mit K_2CO_3 und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand kontinuierlich mit abs. Benzol extrahiert: Rohausbeute 3,08 g (88 %) 58; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton 2,33 g (67 %) rhomoedrischer Kristalle, Smp. 172-174° (subl.); Lit. [27]: 54,5 %, Smp. 165-167°.

IR (KBr): 3170 (breit, OH), 1480 (CH_2), 1455 (CH_3), 1365 und 1375 (gem. Dimethyl-) und 1150 cm^{-1} (tert. C-O). NMR ($CDCl_3$): δ = 1,09 (s, 6H, CH_3-); 1,25-1,7 (m, 6H, Chinuclidingerüst); 2,4 - 2,55 (s, breit, 1H, -OH) und 2,65-3,05 ppm (m, 6H, Chinuclidingerüst).

$C_{10}H_{19}NO$	Gef.	C	70,89 %	H	11,42 %	N	8,39 %
(169,26)	Ber.	C	70,96 %	H	11,32 %	N	8,28 %

Das Hydrochlorid von 58 wurde in $CHCl_3$/Aether (1:1) mit HCl/Aether hergestellt und einmal aus abs. Aethanol/abs. Aether kristallisiert. Glänzende Blättchen (92 %), Smp. 274-275° (unkorr., geschl. Kapillarrohr, Lit. [27]: 335-338°).

NMR(D_2O): δ = 1,18 (s, 6H, CH_3); 1,7-2,1 (m, 6H, Chin.) und 3,15-3,55 ppm (m, 6H, Chin.)

$C_{10}H_{20}ClNO$	Gef.	C	58,08 %	H	9,69 %	N	6,80 %
(205,7)	Ber.	C	58,38 %	H	9,80 %	N	6,81 %

Hydrochlorid von 2-[Chinuclidyl-4]-propen (59)

1,13 g (5,5 mMol) des Hydrochlorids von [Chinuclidyl-4]-dimethylcarbinol (58) wurden bei -70° portionenweise in 10 ml $SOCl_2$ eingetragen. Die Reaktionslösung wurde unter gelegentlichem Umschwenken 30 Min. bei dieser Temperatur stehen gelassen und dann bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach dreimaligem Abdestillieren von 5-10 ml Benzol wurde der farblose kristalline Rückstand (1,048 g) aus $CHCl_3$/Aether kristallisiert: 0,849 g (82 %), Smp. > 340°. Die Verbindung ist durch das Chlorid 60 verunreinigt, welches auch durch dreimalige Umkristallisation nicht abtrennbar ist. Chromatographische Methoden versagten ebenfalls.

IR (KBr): 1740 (C=C) und 920 cm^{-1} (= CH_2).
NMR ($CDCl_3$) : δ = 1,58 (s, in der Integration kaum feststellbar, Verunreinigung tert. Chlorid); 1,7 - 2,18 (m, 6H, Chinuclidinprotonen); 1,75 (q, J = 1 Hz, 3H, CH_3-C=C); 3,15 - 3,63 (m, 6H, Chinuclidinprotonen) und 4,80 ppm (d, J = 6 Hz, 2H, beide peaks als m, CH_2=).

$C_{10}H_{18}NCl$	Gef.	C 63,55 %	H 9,52 %	N 7,48 %
(187,7)	Ber.	C 63,98 %	H 9,66 %	N 7,46 %

4-Isopropylchinuclidinium-hydroperchlorat (62)

498 mg (2,65 mMol) des Hydrochlorids von 2-[Chinuclidyl-4]-propen (59) wurden in 12 ml Methanol über 60 mg Palladiumkohle (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 30 Min. erfolgte keine weitere H_2-Aufnahme.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit ca. 3 g Raney-Nickel und einigen Tropfen 20-%iger wässriger NaOH während 23 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde filtriert, mit HCl-Gas in Aether bis zum Farbumschlag von Methylorange versetzt und eingedampft. Der Rückstand wurde in konz. K_2CO_3-Lösung aufgenommen und mit Aether vollständig extrahiert. Nach dem Trocknen der Aetherlösung mit K_2CO_3 wurde das Hydroperchlorat (62) wie üblich hergestellt und aus Isopropanol/Aether kristallisiert: 364 mg (54 %); kleine Nadeln, die beim Trocknen zerfallen, Smp. 234-251° (unkorr.). Nochmaliges Kristallisieren veränderte den Smp. nicht.

NMR (D_2O): δ = 0,81 (d, J = 6 Hz, 6H, $(CH_3)_2$-CH); 1,36 (m, J = 6 Hz, 1H, Isopropylproton); 1,5 - 1,9 (m, 6H, Chinuclidinprotonen) und 3,0 - 3,37 ppm (m, 6H, Chinuclidinprotonen).

$C_{10}H_{20}NClO_4$	Gef.	C	47,15 %	H	7,84	N	5,48 %
(253,74)	Ber.	C	47,33 %	H	7,95	N	5,52 %

Trimethylenthioketal von 4-Acetylchinuclidin (56)

Eine Lösung von 952 mg (mMol) 4-Acetylchinuclidinium-hydrochlorid (55) in 60 ml Eisessig wurde mit 1,2 ml 1,3-Propandithiol versetzt, bei Raumtemperatur mit HCl-Gas gesättigt und 22 Std. stehengelassen. Nach dem Eindampfen wurde 1 Std. bei 70° im Wasserstrahlvacuum getrocknet, der Rückstand darauf mit Aether überschichtet und pulvrig zerstossen. Anschliessend wurde filtriert, mit abs. Aether gewaschen und getrocknet:

1,41 g (100 %) 56. Nach Kristallisation aus abs. Aethanol/Aether Prismen, 1,22 g (86 %), Smp. 280-283° (geschlossenes Kapillarrohr, Zers., unkorr.).

IR (KBr): 1425 cm^{-1} ($-CH_2-S$).

$C_{12}H_{22}NClS_2$	Gef.	C	51,79 %	H	8,21 %	N	4,98 %
(279,87)	Ber.	C	51,49 %	H	7,92 %	N	5,00 %

4-Aethylchinuclidinium-hydroperchlorat (57)

Eine Lösung von 1,09 g (3,9 mMol) des Thioketals 56 in 100 ml Aethanol wurde mit 5 Teelöffelportionen Raney-Nickel während 4 Std. zum Rückfluss erhitzt, dann nochmals mit der gleichen Menge Raney-Nickel versetzt, weitere 4 Std. erhitzt und 14 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Filtrieren wurde mit HCl/Aether angesäuert und eingedampft und anschliessend die freie Base wie üblich extrahiert.

Hydroperchlorat: 570 mg (62 %), lange hygroskopische Nadeln aus Isopropanol/Aether. Nach der Isolierung im Kühlraum (4°) wurde sofort im kalten Vacuumexsiccator eingeschlossen und über P_2O_5 und $CaCl_2$ getrocknet: Smp. 198-203°.

$C_9H_{18}NClO_4$	Gef.	C	45,23 %	H	7,54 %	N	5,76 %
(239,70)	Ber.	C	45,09 %	H	7,56 %	N	5,86 %

Hydrochlorid: nach Kristallisation aus $CHCl_3$-Aether Blättchen, Smp. $>$ 300° (Subl.).

NMR ($CDCl_3$): δ = 0,6 - 1,0 (m, 3H, $-CH_3$); 1,1 - 1,9 (m, 8H, $-CH_2-$ und Chinuclidinprotonen) und 3,0 - 3,45 ppm (m, 6H, Chinuclidinprotonen).

4-Hydroxymethylchinuclidin (51)

Die Herstellung von 51 erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Grob und Renk [26) 32)].

Eine Lösung von 3,21 g 4-Carbäthoxychinuclidin (50) in 25 ml abs. Aether wurde während 30 Min. zu 1,00 g $LiAlH_4$ in 40 ml abs. Aether zugetropft. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. stark gerührt und 4 Std. zum Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wurde dann mit 4 ml 1 n NaOH hydrolysiert. Der sich bildende körnige Niederschlag wurde abfiltriert, mit Aether gewaschen und mit Aether über Nacht kontinuierlich extrahiert. Die vereinigten Aetherlösungen wurden bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt: 1,75 g (71 %), lange Nadeln. Nach Eindampfen des Filtrates und Kristallisation aus $CHCl_3$/Pentan 0,53 g (Totalausbeute 2,28 g = 92 %). Smp. 138° (Subl.), Lit. [26)]: 138° (Subl.), 89 %.

IR ($CHCl_3$): 3620 (OH), 3100 (breit, OH), 1055 cm^{-1} (C-O). Hydroperchlorat aus Isopropanol: Blättchen, Smp. 199-202°.

NMR (D_2O): δ = 1,6 - 2,0 (m, 6H, Chinuclidinprotonen); 3,2 - 3,6 (m, 6H, Chinuclidinprotonen) und 3,42 ppm (s, 2H, $-CH_2-OH$).

$C_8H_{16}NClO_5$	Gef.	C	39,54 %	H	6,52 %	N	5,71 %
(241,68)	Ber.	C	39,75 %	H	6,67 %	N	5,80 %

4-Tosyloxymethylchinuclidin (52)

Die Verbindung 52 wurde nach der Vorschrift von Grenacher [27] aus 4-Hydroxymethylchinuclidin (51) in Pyridin mit Tosylchlorid hergestellt. Das Rohprodukt wurde einmal kristallisiert und direkt mit NaJ umgesetzt.

4-Jodmethylchinuclidin (53)

Die Darstellung von 53 erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Grenacher [27].

1,50 g (5,1 mMol) des obigen rohen 4-Tosyloxymethylchinuclidins (52) wurde in 60 ml Aethylenglykolmonomethyläther gelöst und mit 9 g NaJ 14 Std. bei 130° erhitzt. Nach der Kurzwegdestillation wurde an Alox (neutral, Woelm) chromatographiert (CH_2Cl_2/3 % CH_3OH): 0,80 g (62 %); farbloses Oel, das beim Animpfen oder Ankratzen sofort kristallisiert; Smp. 45-52°; Lit. [27]: 53,5-55°; nach Kristallisation aus Petroläther 52,5-53,5° (Sublimation im Hochvacuum veränderte den Smp. nicht mehr).

$C_8H_{14}NJ$	Gef.	C	38,30%	H	5,90%	N	5,62%
(251,16)	Ber.	C	38,26%	H	5,62%	N	5,58%

4-Methylchinuclidinium-hydroperchlorat (54)

Eine Lösung von 0,74 g (2,95 mMol) 4-Jodmethylchinuclidin (53) in 25 ml abs. Methanol wurde mit 0,41 g

(5 mMol) trockenem Natriumacetat über 0,1 g Pd/C (10 %) bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 2 Std. wurde mit HCl-Aether bis zum Umschlag von Methylorange versetzt und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit K_2CO_3 gesättigt und die Lösung mit Aether extrahiert. Hydroperchlorat: 0,632 g (95 %).

Nach zweimaliger Kristallisation aus Isopropanol/Aether dünne glimmerartige Blättchen, 0,475 g (71 %), Smp. 186,5-191°.

NMR (D_2O): δ = 1,01 (s, 3H, $-CH_3$); 1,6 - 2,0 (m, 6H, Chinuclidinprotonen) und 3,18 bis 3,55 ppm (m, 6H, Chinuclidinprotonen).

$C_8H_{16}NClO_4$	Gef.	C	42,76 %	H	7,25 %	N	6,28 %
(225,68)	Ber.	C	42,58 %	H	7,15 %	N	6,21 %

Koch-Haaf-Reaktion mit [Chinuclidyl-4]-dimethylcarbinol (58)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 126 mg (0,745 mMol) 58 in 3,5 ml konz. H_2SO_4 wurden langsam 0,2 ml Ameisensäure zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Std. schnell gerührt, wobei noch zweimal mit einigen Tropfen Ameisensäure versetzt wurde. Nach der vorsichtigen Zugabe von 10 ml HCl-gesättigtem Methanol wurde die farblose klare Lösung 11 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann 6 Std. auf dem Dampfbad erwärmt, nach dem Abkühlen auf Eis geschüttet, mit 14 ml konz. wässriger K_2CO_3-Lösung stark basisch eingestellt und unter N_2-Ueberdruck kontinuierlich mit Aether extrahiert. Nach dem Trocknen mit K_2CO_3 wurden mit HCl/Aether 20 mg (11 %) eines Hydrochlorides isoliert. Das IR-Spektrum zeigte die Anwesenheit von Ester an (1725 cm^{-1}).

Die wässrige Lösung wurde mit verdünnter HCl kongosauer gestellt und auf einen stark sauren Ionenaustauscher (Amberlite 120) aufgetragen. Nach dem Neutralwaschen mit Wasser wurde mit 3,6 %iger NH_4OH eluiert: 178 mg; vermutlich ein Gemisch von KOH und Aminocarbonsäure 64. Kristallisationsversuche schlugen fehl.

IR (KBr): 1670 und 1460 cm^{-1} (breit, COO^-).

Simmons-Smith-Reaktion mit N-Dimethyl-2-methyl-3,3-dimethyl-4-aminobuten-1 (75).

0,7 g eines Zink-Kupfer-Paares, das nach der Methode von Shank und Shechter [48c] aus Zinkpulver und 2-proz. wässriger $CuSO_4$-Lösung bereitet worden war, wurde in 5 ml abs. Aether mit 0,6 ml (7,5 mMol) CH_2J_2 (Fluka, stab. über Ag) versetzt und unter N_2-Ueberdruck 30 Min. zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das aus 196 mg (1,1 mMol) Hydrochlorid wie üblich freigesetzte Aminoolefin 75 in 20 ml abs. Aether während 30 Min. zugetropft. Das sich trübende Reaktionsgemisch, welches dabei siedete, wurde anschliessend 26 Std. zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde die im Eisbad abgekühlte Lösung filtriert, der Rückstand mit Aether und wässriger K_2CO_3-Lösung ausgewaschen und die Filtrate mit Aether extrahiert. Nach dem Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung wurde über K_2CO_3 getrocknet, mit ätherischer HCl-Lösung das Hydrochlorid der Base gefällt und dieses in $CHCl_3$ über Aktivkohle entfärbt: 63 mg eines Produktes, dessen IR ($CHCl_3$) mit dem des Eduktes identisch ist (1640 und

915 cm^{-1}; C=C und $=CH_2$). Smp. 199-204°, Edukt: 201-207° (beide unkorr., geschlossenes Kapillarrohr, Zers.).

Reaktion von N-Dimethyl-2-methyl-3,3-dimethyl-4-amino-buten-1 (75) mit Diazomethan.

Die Reaktion des Olefins 75 mit Diazomethan wurde nach den Angaben von Pincock und Wells [50] durchgeführt.

125 mg (0,7 mMol) Hydrochlorid von 75 wurden in der minimalen Menge konz. wässriger K_2CO_3-Lösung aufgenommen und die Lösung zweimal mit je 25 ml Aether extrahiert. Der Extrakt wurde über K_2CO_3 getrocknet, im Eisbad abgekühlt und mit 12 mg CuCl versetzt. Zu diesem Gemisch wurden unter Rühren ca. 5 mMol CH_2N_2 in Aether (hergestellt nach Vogel "Practical Organic Chemistry") während 30 Min. zugetropft. Dabei entstand allmählich ein dunkelgrünes, getrübtes Reaktionsgemisch, das sich nach weiteren 30 Min. wieder aufhellte. Anschliessend wurde 10 Std. unter N_2-Ueberdruck bei 70° Badtemperatur zum Rückfluss erhitzt und dann 35 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Filtrieren wurde mit HCl/Aether angesäuert, eingedampft, in $CHCl_3$ über Aktivkohle entfärbt und aus $CHCl_3$/Aether umgefällt: 92 mg eines Gemisches, das auf Grund des NMR-Spektrums wenig der Cyclopropylverbindung 76 enthielt. Smp. 194-202°; Edukt 201-207° (beide unkorr., geschl. Kapillarrohr, Zers.).

IR ($CHCl_3$): 1640 (C=C), 1020 (ev. Cyclopropylrest *) und 915 cm^{-1} ($=CH_2$).

*) Bellamy (1954), S. 27

NMR ($CDCl_3$): schwache Absorptionen bei δ = 0,25; 0,75; 1,08 und 1,16 ppm (zusätzlich zu den Absorptionen des Ausgangsmaterials).

Chinuclidinium-hydroperchlorat

Wie üblich aus der freien Base hergestellt, viermal umkristallisiert aus Isopropanol, gewaschen mit Aether: mikrokristallin, hygroskopisch, Smp. > 300° (Lit. [53]: ~ 300°).

$C_7H_{14}NClO_4$	Gef.	C	40,00 %	H	6,72 %	N	6,80 %
(211,65)	Ber.	C	39,72 %	H	6,67 %	N	6,62 %

4-Acetylchinuclidinium-hydroperchlorat

Aus 4-Acetylchinuclidinium-hydrochlorid (H.P. Fischer [55]). Dünne, lange Nadeln aus Methanol/Aether, Smp. 178,5 - 182,5°.

$C_9H_{16}NClO_5$	Gef.	C	42,56 %	H	6,39 %	N	5,80 %
(253,69)	Ber.	C	42,61 %	H	6,36 %	N	5,52 %

4-Cyanochinuclidinium-hydroperchlorat

Aus 4-Cyanochinuclidin (H.P. Fischer [55]). Kurze Nadeln aus Methanol, Smp. > 300°.

$C_8H_{13}N_2ClO_4$	Gef.	C	40,38 %	H	5,62 %	N	11,60 %
(236,67)	Ber.	C	40,60 %	H	5,54 %	N	11,84 %

METALLORGANISCHE CHINUCLIDINE

Reaktion von 4-Bromchinuclidin (79) mit

1. Magnesium:

0,503 g (2,64 mMol) über P_2O_5 getrocknetes 79 (Smp. 88-89,5°) wurden in 4 ml abs. Tetrahydrofuran mit 0,052 g (2,15 mMol) trockenen Magnesiumspänen und einer Spur Jod 24 Std. in einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Magnesium mit einigen Kriställchen $HgCl_2$ angeätzt und das Reaktionsgemisch eine weitere Std. auf Siedetemperatur erwärmt. Das Metall blieb unverändert und eine Probe der Lösung ergab mit HBr/Aether das Hydrobromid des Eduktes.

2. Lithium:

Ein Stück Lithiumband wurde mit einem Hammer zu einem feinen Blech breitgeschlagen und unter abs. Toluol mit einem Mikrospatel blank geschabt. Davon wurden ca. 70 mg (10 mMol) in abs. Toluol abgewogen. Dann wurde unter abs. Tetrahydrofuran die Oberfläche von dem sich rasch bildenden schwarzen Ueberzug befreit und schnell im Reaktionskölbchen mit 4 ml abs. THF überschichtet. Danach wurde mit 0,438 g (2,62 mMol) über P_2O_5 getrocknetem 79 unter N_2-Atmosphäre 73 Std. zum Rückfluss erhitzt. Von Zeit zu Zeit musste Lösungsmittel nachgefüllt werden. Allmählich bildete sich auf dem Metall eine Kruste und in der Lösung eine bräunliche Trübung und ein körniger

gelbbrauner Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat mit einigen Stückchen Trokkeneis versetzt. Dabei fiel ein heller Niederschlag aus. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit Aether extrahiert. Aus dem Extrakt konnte mit ätherischer HCl-Lösung 4-Bromchinuclidinium-hydrochlorid (0,107 g, 39 %) zurückgewonnen werden; Smp. 261-265° (Zers.); der Mischschmelzpunkt mit authentischem Material ergab keine Depression.

Der nach dem Extrahieren mit Aether verbliebene Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen und die Lösung mit konz. HCl angesäuert. Nach dem Eindampfen und Trocknen über P_2O_5 wurde ein Produkt erhalten (0,159 g), das sich beim Erhitzen ab 260° zersetzte und bei 350° noch nicht geschmolzen war. Kristallisationsversuche schlugen fehl; im IR-Spektrum keine Carbonyl-Absorption.

3. Kalium:

140 mg (3,6 mMol) Kalium wurden im Sulfierkolben unter abs. Toluol mit einem Metallrührer bei Rückflusstemperatur pulverisiert und unter Rühren abgekühlt. Danach wurde das Lösungsmittel abpipettiert, das Metall fünfmal mit 10 ml-Portionen abs. Aether gewaschen und schliesslich mit 10 ml abs. Aether überschichtet. Nach Zugabe von 0,340 g (1,8 mMol) 4-Bromchinuclidin (79) unter magnetischem Rühren verfärbte sich das Reaktionsgemisch blau und es bildete sich allmählich eine helle Trübung. Nach 6-stündigem Rühren wurde in einer CO_2/Aceton-Kältemischung abgekühlt, mit einigen Stückchen Trockeneis versetzt und dann eine Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die blaue Farbe hellte sich dabei durch

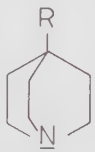
weisse Niederschlagsbildung auf und verschwand erst beim anschliessenden Ansäuern mit ätherischer HCl-Lösung. Unter klarer Lösungsmittelschicht setzte sich ein flockiger Niederschlag ab. Diese Fällung wurde abfiltriert, dreimal mit je 20 ml abs. Aethanol und zweimal mit je 20 ml Chloroform heiss extrahiert. Die eingedampften Extrakte ergaben 172 mg eines kristallinen Produktes, dessen Pikrat aus Aethanol gefällt und umkristallisiert wurde; Smp. 260-275° (unkorr.), Lit. [28]: Smp. für Chinuclidinpikrat 275-280°; der Mischschmelzpunkt mit authentischem Chinuclidinpikrat ergab keine Depression.

Freie Base: stechend riechendes, sehr leicht flüchtiges Produkt. Ausbeute berechnet auf Chinuclidin: 87 %.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem Ziel, eine verbesserte Reihe von polaren Substituentenkonstanten auf experimenteller Basis einzuführen, wurde in der vorliegenden Arbeit eine Anzahl von 4-substituierten Chinuclidinen synthetisiert und deren pK_A-Werte gemessen. Die relativen Messwerte sollten ein Mass für den induktiven Effekt des 4-Substituenten geben.

Zu diesem Zweck wurde eine neue, von 1-Benzyl-4-piperidon ausgehende, sechsstufige Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin (7, R = COOEt) entwickelt. Letzteres diente als Ausgangsmaterial für weitere 4-substituierte Chinuclidine.



7

Aus den ermittelten pK_A-Werten von 7 (R = H, $CH(CH_3)_2$, CH_2CH_3, CH_3, CH_2OH, $COCH_3$, COOEt, CN) ist ersichtlich, dass der +I-Effekt innerhalb der Alkylgruppen in der Reihenfolge Methyl < Aethyl < Isopropyl zunimmt. Der für die unsubstituierte Verbindung (7, R = H) gefundene pK_A-Wert ist grösser als jener für das Methyl-Derivat und ist praktisch identisch mit demjenigen von 4-Aethylchinuclidin. Aus der Lite-

ratur [16] ist aber bekannt, dass die Stellung des Wasserstoffatoms innerhalb einer Reihe polarer Substituenten von Fall zu Fall beträchtlich schwankt. Aus diesem Grund kann keine eindeutige Aussage gemacht werden, welchen induktiven Effekt eine Methylgruppe relativ zu Wasserstoff ausübt.

Die Gruppen $CH_2OH < COCH_3$, $COOEt < CN$ erweisen sich in der angegebenen Reihenfolge als -I-Substituenten. Acetyl- und Carbäthoxygruppe üben in der 4-Stellung einen gleichen Einfluss auf die Basizität aus, in der 3-Stellung hingegen wirkt die Estergruppe stärker elektronegativ.

Die befriedigende Korrelation der vorliegenden Messergebnisse mit den Taftschen polaren Substituentenkonstanten und mit den pK_A-Werten 4-substituierter Bicyclooctancarbonsäuren bestätigt, dass sich die Substituenteneinflüsse in den verschiedenen Systemen ungefähr gleich auswirken. Vermutlich können mittels der vorliegenden Ergebnisse genauere Substituentenkonstanten abgeleitet werden, da die Konstanz sterischer Einflüsse besser gewährleistet ist. Zu diesem Zweck müsste die pK_A-Messreihe der Chinuclidin-Derivate aber noch erweitert werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) "Separation of Polar, Steric and Resonance Effects in Reactivity", R.W. Taft jr. in M.S. Newman, "Steric Effects in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Inc., New York 1956, S. 556-677.

2) "An Examination of Structure - Reactivity Relationships", C.D. Ritchie and W.F. Sager in "Progress in Physical Organic Chemistry", Vol. 2, 323 (Interscience 1964).

3) Zitat 1), S. 562.

4) A.A. Frost u. R.G. Pearson, "Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen", Verlag Chemie 1964.

5) "Einführung in die theoretische organische Chemie", H.A. Staab (Verlag Chemie, Vierte Auflage, 1966).

6) Zitat 5), S. 610 ff.

7) Zitat 5), S. 559.

8) C.F. Wilcox u. C. Leung, J. Amer. Chem. Soc. 90, 336 (1968).

9) L.P. Hammett, Chem. Reviews 17, 125 (1935); H.H. Jaffé, Chem. Reviews 53, 191 (1953).

10) J.E. Leffler, J. Org. Chem. 20, 1202 (1955).

11) E.S. Gould, "Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie", 1964, Verlag Chemie.

12) R.W. Taft jr. u. J.C. Lewis, J. Amer. Chem. Soc. 80 2436 (1958).

13) J. Zergenyi, Dissertation Basel 1962.

14) Zitat 5), S. 593; dort weitere Literaturhinweise.

15) Zitat 1), S. 616; dort weitere Literaturhinweise.

16) P. v. R. Schleyer u. C.W. Woodworth, J. Amer. Chem. Soc. 90, 6528 (1968).

17) P.H. Owens, G.J. Gleicher u. L.M. Smith jr., J. Amer. Chem. Soc. 90, 4122 (1968).

18) C.D. Ritchie, J. Phys. Chem. 65, 2091 (1961).

19) Zitat 2), S. 347.

20) H.D. Holtz u. L.M. Stock, J. Amer. Chem. Soc. 86, 5188 (1964).

21) H. Kwart u. L.J. Miller, J. Amer. Chem. Soc. 83, 4552 (1961); H. Kwart u. T. Takeshita, J. Amer. Chem. Soc. 86, 1161 (1964).

22) V.W. Laurie u. J.S. Muenter, J. Amer. Chem. Soc. 88, 2883 (1966).

23) C.A. Coulson, Trans. Faraday Soc. 38, 433 (1942).

24) J.D. Roberts u. W.T. Moreland, J. Amer. Chem. Soc. 75, 2167 (1953); Zitat 1); weitere Literaturhinweise in Zitat 16).

25) R.C. Fort jr. u. P. v. R. Schleyer, J. Amer. Chem. Soc. 86, 4194 (1964).

26) E. Renk, Dissertation Basel 1954.

27) R. Grenacher, Dissertation Basel 1958.

28) P.E. Brenneisen, Dissertation Basel 1958; C.A. Grob u. P.E. Brenneisen, Helv. Chim. Acta 41, 1184 (1958).

29) H.P. Fischer u. C.A. Grob, Helv. Chim. Acta 51, 153 (1968).

30) Ch. Kostka, unveröffentlichte Arbeit (1967).

31) Chemical Abstracts 64: P 11084 b.

32) C.A. Grob u. E. Renk, Helv. Chim. Acta 37, 1672, 1681 (1954).

33) C.A. Grob, R.M. Hoegerle u. M. Ohta, Helv. Chim. Acta 45, 1823 (1962).

34) T.D. Perrine, J. Org. Chem. 22, 1484 (1957).

35) R. Lukeš u. M. Ferles, Collection Czechoslov. Chem. Commun. 18, 818 (1953).

36) Mikhlina u.a., Khim. Geterotsikl. Soedin, 278 (1969).

37) R.P. Lindstead u. E.H. Maede, J. Chem. Soc. 1934, 943.

38) E. Jucker u. R. Süess, Arch. Pharm. 294, 210 (1961).

39) A.C. Cope u.a., J. Amer. Chem. Soc. 63, 3452 (1941).

40) G. Stork u. S.M. McElvain, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1053 (1946).

41) W.E. Bachmann u. A.S. Dreiding, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3222 (1949).

42) a.H.C. Brown "Hydroboration", W.A. Benjamin, Inc., New York, 1962;
b.H.C. Brown, J. Chem. Educ. 38, 173 (1961).

43) a. W. Reppe u.a., Liebigs Ann. Chem. 596, 188 (1955).
b. A.M. Cloves, Liebigs Ann. Chem. 319, 362 (1901).
c. D.S. Noyce u. J.H. Confield, J. Amer. Chem. Soc. 76, 3631 (1954).
d. J.F. Tinkler, J. Org. Chem. 16, 1418 (1951).

44) H. Kägi u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 32, 2489 (1949).

45) H. Stetter u.a., Chem. Ber. 92, 1629 (1959).

46) a. H. Koch u. W. Haaf, Org. Synth. 44, 1 (1964).
b. W. Haaf, Org. Synth. 46, 72 (1966).

c. W. Haaf u. H. Koch, Liebigs Ann. Chem. 638, 122 (1960).

47) C.W. Woodworth, V. Buss u. P. v. R. Schleyer, Chem. Comm. 1968, 569.

48) a. H. E. Simmons u. R.D. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 81, 4256 (1959).
b. H.E. Simmons u. R.D. Smith, Org. Synth. 41, 72 (1961).
c. R.S. Shank u. H. Shechter, J. Org. Chem. 24, 1825 (1959).

49) Zur Verfügung gestellt von H. Guggisberg, Dissertation Basel, in Bearbeitung.

50) R.E. Pincock u. J.I. Wells, J. Org. Chem. 29, 965 (1964).

51) H. van Bekkum u.a., Recueil 86, 1363 (1967).

52) W. v. E. Doering u. E.F. Schoenewaldt, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2333 (1951).

53) A. Kaiser, Dissertation Basel 1958.

54) H. Enderle, Dissertation Basel 1967.

55) H.P. Fischer, Dissertation Basel 1960.

CURRICULUM VITAE

Am 20. Juli 1941 wurde ich, Wolfgang Dieter Treffert, als Sohn des Industrieunternehmers Josef Treffert und seiner Frau Elfriede, geb. Wilczek, in Alzenau (Deutschland) geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich in Alzenau die Volksschule und anschliessend das Realgymnasium in Aschaffenburg, wo ich 1960 das Abitur bestand.

Nach achtzehnmonatigem Wehrdienst immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1962 an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann mit dem Studium der Chemie. Das erste Vordiplom (Mathematik, anorganische Chemie und organische Chemie) bestand ich im Frühjahr 1964 und das zweite Vordiplom (Physik und Geologie) im Herbst 1965. Das Diplom für Chemie erwarb ich am 25. Oktober 1966.

Unter Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob begann ich im November 1966 am Institut für Organische Chemie die vorliegende Dissertation. Vom Sommer 1967 bis zum April 1969 war ich als Praktikumsassistent im gleichen Institut beschäftigt.

Die Ausbildung während meines Studiums an der Universität Basel verdanke ich folgenden Herren Professoren und Dozenten: H. Balli, P. Bearth, E. Bonjour, M. Brenner, P. Buchner, H. Erlenmeyer, S. Fallab, C.A. Grob, P. Hemmerich, P. Huber, H. Labhart, H.P. Laubscher, P. Leepin, E. Miescher, B. Prijs, T. Reichstein, H. Salmony, H. Schaffner, H. Schaub, P. Schiess, Ch. Tamm, M. Thürkauf, L. Vonderschmitt, R. Wizinger, R.F. Zürcher.